

09/869135  
**日本国特許庁**  
 PATENT OFFICE  
 JAPANESE GOVERNMENT

20.12.99

RECD 04 FEB 2000

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
 いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
 with this Office.

出願年月日  
 Date of Application: 1998年12月24日

出願番号  
 Application Number: 平成10年特許願第367362号

出願人  
 Applicant(s): 藤沢薬品工業株式会社

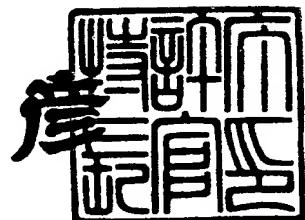
**PRIORITY  
 DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
 COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 1月21日

特許庁長官  
 Commissioner,  
 Patent Office

近藤 隆



出証番号 出証特平11-3095537

【書類名】 特許願

【整理番号】 A3845

【提出日】 平成10年12月24日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D233/00

【発明の名称】 イミダゾール化合物およびその医薬用途

【請求項の数】 6

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市梅園2-31-15

【氏名】 茅切 浩

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市松代4丁目21-2-1-501

【氏名】 阿部 義人

---

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市松代3丁目25-4-202

【氏名】 濱島 仁

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市松代2丁目25-10

【氏名】 澤田 仁

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市松代2丁目25-10

【氏名】 石橋 直樹

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市並木4-13-1

【氏名】 瀬戸井 宏行

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市天神町2-4-1-504

【氏名】 奥 照夫

## 【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県姫路市飾磨区構1049-32

【氏名】 山崎 則次

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市千現1丁目14-14-204

【氏名】 井本 隆文

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市千現1丁目14-14-403

【氏名】 平邑 隆弘

## 【特許出願人】

【識別番号】 000005245

【氏名又は名称】 藤沢薬品工業株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100080791

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 高島 一

【電話番号】 06-227-1156

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 006965

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9715693

【ブルーフの要否】 要

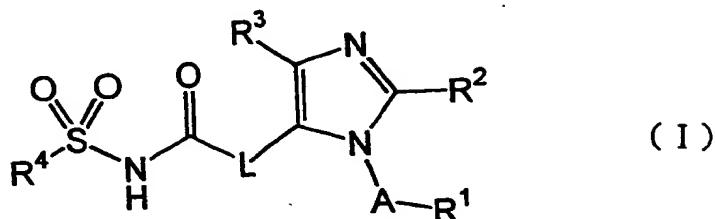
【書類名】 明細書

【発明の名称】 イミダゾール化合物およびその医薬用途

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)：

【化1】



[式中、R<sup>1</sup>はアリール基または複素環基であって、それぞれ(1)アリール基、(2)複素環基、(3)ハロゲン、(4)ハロ(低級)アルキル基、(5)低級アルキルチオ基、(6)ニトロ基、(7)アリール基で置換されていてもよい低級アルケニル基、(8)アリール基で置換されていてもよい低級アルキニル基、(9)シクロ(低級)アルキル基またはアリール基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、(10)アリールオキシ基、および(11)保護されたカルボキシ基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、からなる群より選ばれる置換基で置換されており、

R<sup>2</sup>は低級アルキル基であり、

R<sup>3</sup>はハロゲン、低級アルキル基またはニトロ基であり、

R<sup>4</sup>は(1)アリール基または複素環基で置換されていてもよい低級アルケニル基、(2)低級アルケニル基で置換されていてもよいアリール基、(3)低級アルキル基、または(4)ハロゲンで置換されていてもよい複素環基であり、

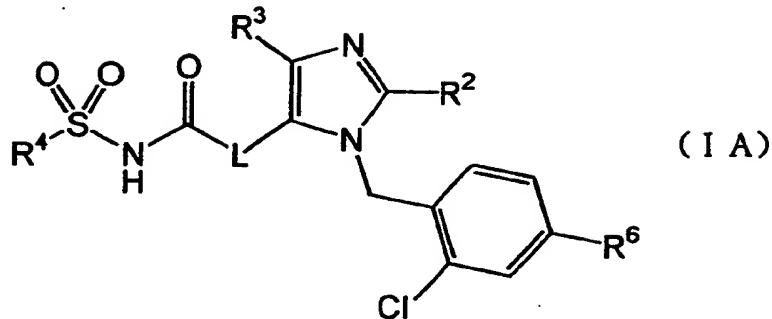
Aは低級アルキレン基であり、

Lはアリール基または複素環基で置換されていてもよい低級アルケニレン基または低級アルキレン基、または-X-CH<sub>2</sub>- (式中、Xは-O-、NR<sup>5</sup> (式中、R<sup>5</sup>は水素または低級アルキル基である)、または-S-である)

である]で示されるイミダゾール化合物またはその塩。

【請求項2】 一般式(IA)：

【化2】



(式中、R<sup>2</sup>はメチル基であり、

R<sup>3</sup>は塩素であり、

R<sup>4</sup>は(1)アリール基で置換されていてもよい低級アルケニル基、(2)アリール基、(3)低級アルキル基、または(4)ハロゲンで置換されていてもよい複素環基であり、

R<sup>6</sup>は(1)アリール基、(2)複素環基、(3)臭素、(4)ハロ(低級)アルキル基、(5)低級アルキルチオ基、(6)ニトロ基、(7)アリール基で置換された低級アルケニル基、(8)アリール基で置換された低級アルキニル基、(9)シクロ(低級)アルキル基またはアリール基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、(10)アリールオキシ基、または(11)保護されたカルボキシ基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基であり、

Lはエテニレン基である)で示される請求項1記載のイミダゾール化合物またはその塩。

【請求項3】 R<sup>4</sup>はアリール基、またはアリール基で置換されていてもよい低級アルケニル基であり、

R<sup>6</sup>は臭素、アリール基で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換された低級アルキニル基、またはシクロ(低級)アルキル基で置換されていてもよい低級アルコキシ基である請求項2記載のイミダゾール化合物またはその塩。

【請求項4】 R<sup>1</sup>は複素環基であって、(1)アリール基、(2)複素環基、(3)ハロゲン、(4)ハロ(低級)アルキル基、(5)低級アルキルチオ基、(6)ニトロ基、(7)アリール基で置換されていてもよい低級アルケニル基、(8)アリール基で置換されていてもよい低級アルキニル基、(9)シクロ

(低級) アルキル基またはアリール基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、(10) アリールオキシ基、および(11) 保護されたカルボキシ基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、からなる群より選ばれる置換基で置換されている請求項1記載のイミダゾール化合物またはその塩。

【請求項5】 (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、

(2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、

(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-チエニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、

(2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-チエニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、

(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、

(2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、

(E)-3-(1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、

(2E)-3-(1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、

(E)-3-[4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-

メチルイミダゾール-5-イル] -N- (1-ペンタンスルホニル) -2-プロペン酸アミド、

(E) -N-ベンゼンスルホニル-3-[4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル]-2-プロパン酸アミド、

(E) -3-[4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル]-N-((4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、

(2E) -3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、

(E) -3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((5-クロロ-2-チエニル)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、

(E) -N-(5-ブロモ-2-チエニル)スルホニル-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸アミド、

(E) -3-((4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-プロポキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、

(2E) -3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-プロポキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、

(E) -3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、

(2E) -3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、

(E) - 3 - (4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロペンチル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(1-ペニンスルホニル)-2-プロパン酸アミド、

(E) - 3 - (4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロペンチル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼンスルホニル)-2-プロパン酸アミド、

(2E) - 3 - (4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロペンチル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、

(E) - 3 - (4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼンスルホニル)-2-プロパン酸アミド、

---

(2E) - 3 - (4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、

(E) - 3 - (1-(4-ベンジルオキシ)-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼンスルホニル)-2-プロパン酸アミド、

(2E) - 3 - (1-(4-ベンジルオキシ)-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、

(E) - 3 - (4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼンスルホニル)-2-プロパン酸アミド、

(2E) - 3 - (4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、

(E) - 3 - (4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼン

) スルホニル) - 2 - プロパン酸アミド、

(2E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (( (E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロパン酸アミド、

(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (フェノキシメチル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロパン酸アミド、

(2E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (フェノキシメチル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (( (E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロパン酸アミド、

(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロパン酸アミド、

(2E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ニトロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (( (E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロパン酸アミド、

(2E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ((E) - 2 - フェニルエテニル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロパン酸アミド、

(2E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ((E) - 2 - フェニルエテニル) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (( (E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロパン酸アミド、

(E) - 3 - (1 - (1 - ブロモ - 2 - ナフチル) - 4 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロパン酸アミド、

または

(2E) - 3 - (1 - (1 - ブロモ - 2 - ナフチル) - 4 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (( (E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロパン酸アミド、

である請求項1記載のイミダゾール化合物またはその塩。

【請求項6】 請求項1記載のイミダゾール化合物または医薬として許容されるその塩を含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規なイミダゾール化合物に関し、さらに詳しくは血糖降下活性またはPDE-V阻害作用を有する新規なイミダゾール化合物およびそれらの塩に関する。また本発明は、前記イミダゾール化合物およびそれらの塩の製造方法に関する。さらに本発明は、前記イミダゾール化合物またはそれらの塩を有効成分として含有する医薬に関する。

【0002】

【従来の技術・発明が解決しようとする課題】

本発明は、新規なイミダゾール化合物およびそれらの医薬として許容される塩、ならびに前記イミダゾール化合物またはそれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病（I型糖尿病など）、糖尿病性合併症（例えば糖尿病性壞死、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunningan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など）、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全など）、高血糖症（例えば摂食障害などの異常糖代謝で特徴づけられるもの）、もしくは高血圧症、さらにはcGMP-PDE（特にPDE-V）阻害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用、アレルギー抑制作用などに基づき、狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症など）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスボリンなどにより誘発された腎臓病など）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例

えば経皮性動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、線内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど）、腎炎、癌悪液質、もしくはPTCA後の再狭窄、脾炎、悪液質（例えば、癌・結核・内分泌性疾患およびエイズなどの慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振などによる進行性の体重減少）などの予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供することを課題とする。

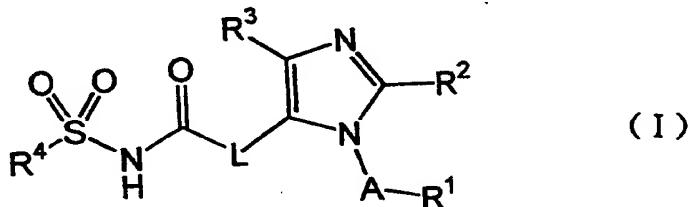
## 【0003】

## 【課題を解決するための手段】

本発明の新規化合物であるイミダゾール化合物は、一般式（I）：

## 【0004】

## 【化3】



## 【0005】

[式中、R<sup>1</sup>はアリール基または複素環基であって、それぞれ（1）アリール基、（2）複素環基、（3）ハロゲン、（4）ハロ（低級）アルキル基、（5）低級アルキルチオ基、（6）ニトロ基、（7）アリール基で置換されていてもよい低級アルケニル基、（8）アリール基で置換されていてもよい低級アルキニル基、（9）シクロ（低級）アルキル基またはアリール基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、（10）アリールオキシ基、および（11）保護されたカルボキシ基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、からなる群より選ばれる置換基で置換されており、

R<sup>2</sup>は低級アルキル基であり、

R<sup>3</sup>はハロゲン、低級アルキル基またはニトロ基であり、

$R^4$  は（1）アリール基または複素環基で置換されていてもよい低級アルケニル基、（2）低級アルケニル基で置換されていてもよいアリール基、（3）低級アルキル基、または（4）ハロゲンで置換されていてもよい複素環基であり、  
Aは低級アルキレン基であり、

Lはアリール基または複素環基で置換されていてもよい低級アルケニレン基または低級アルキレン基、または $-X-CH_2-$ （式中、Xは $-O-$ 、 $NR^5$ （式中、 $R^5$ は水素または低級アルキル基である）、または $-S-$ である）  
である]で示されるイミダゾール化合物〔以下、目的化合物（I）ともいう〕である。

## 【0006】

## 【発明の実施の形態】

目的化合物（I）の好適な塩類は、無毒性で医薬として許容しうる慣用の塩であり、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩などの無機塩基との塩、およびトリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、トリエタノールアミンなどの有機アミン塩、および塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸塩、およびギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸などの有機カルボン酸塩、およびメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのスルホン酸付加塩、およびアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの塩基性もしくは酸性アミノ酸といった塩基との塩または酸付加塩が挙げられる。

## 【0007】

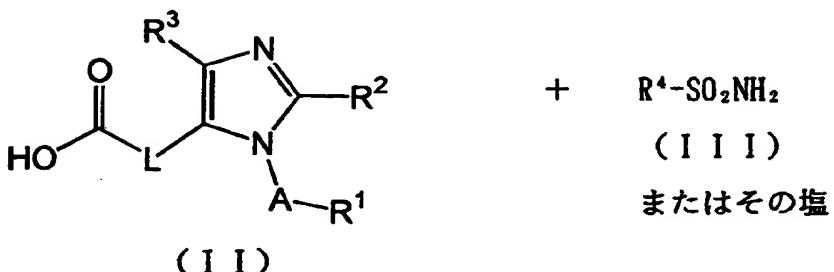
本発明の目的化合物（I）およびその塩は、以下の反応式で表される方法によって製造することができる。

## 【0008】

製造法1：

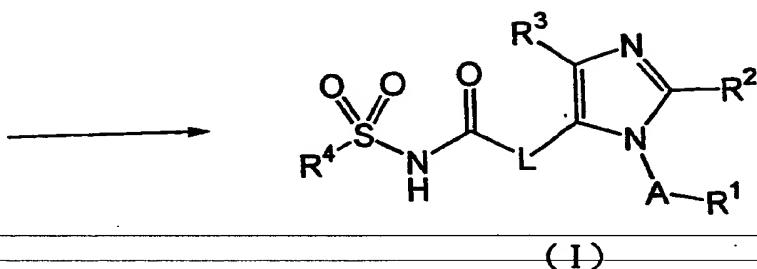
## 【0009】

## 【化4】



またはそのカルボキシ基における反応性誘導体

またはその塩



#### 【0010】

(式中の各記号は前記と同義)

#### 【0011】

本明細書の前記および後記における種々の定義を以下に詳細に説明する。

#### 【0012】

「低級」なる語は、特に断りのない限り、炭素数1～6を意味する。

#### 【0013】

「アルキル基」および「アルキル部分」としては、直鎖または分岐状のアルキル基が好ましい。好適な具体例としては、例えばメチル、エチル、1-プロピル、i-プロピル、1-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、sec-ブチル、1-ペンチル、i-ペンチル、sec-ペンチル、t-ペンチル、メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1-ヘキシリ、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、3-エチルブチル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-ヘプチル

、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-エチルペンチル、2-エチルペンチル、3-エチルペンチル、4-エチルペンチル、1, 1-ジメチルペンチル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチルペンチル、4, 4-ジメチルペンチル、1-プロピルブチル、1-オクチル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、2-エチルヘキシル、3-エチルヘキシル、4-エチルヘキシル、5-エチルヘキシル、5-エチルヘキシル、1, 1-ジメチルヘキシル、2, 2-ジメチルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシル、4, 4-ジメチルヘキシル、5, 5-ジメチルヘキシル、1-プロピルペンチル、2-プロピルペンチルなどが挙げられる。

これらのうち特に好ましいものは炭素数1～6のアルキル基である。

#### 【0014】

「アルケニル基」および「アルケニル部分」の好適な例としては、直鎖または分岐状のアルケニル基、例えばエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1, 3-ブタジエニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。

これらのうち好ましいものは、炭素数2～6のアルケニル基であり、より好ましくはエテニル基である。

#### 【0015】

「シクロ（低級）アルキル基」とは炭素数3～10、好ましくは炭素数3～7のシクロアルキル基であり、好適にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、およびシクロヘプチル基などが挙げられ、より好適にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

#### 【0016】

「低級アルキレン基」の好適な例として、メチレン基、エチレン基、プロピレ

ン基、ブチレン基、ペンチレン基、ヘキシレン基などが挙げられ、特に好ましくは、炭素数4までのアルキレン基が挙げられる。これらのうち特に好ましいのはメチレン基である。

## 【0017】

「低級アルキニル基」の好適な例としては、直鎖または分岐状のアルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、2-メチル-3-ブチニル、1, 1-ジメチル-2-ブチニル、1-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられる。

これらのうち特に好ましいものは、炭素数2~6のアルキニル基であり、より好ましくはエチニル基である。

## 【0018】

「低級アルケニレン基」の好適な例としては、直鎖または分岐状のアルケニレン基、例えばエテニレン基、1-プロペニレン基、2-プロペニレン基、1-ブテニレン基、2-ブテニレン基、3-ブテニレン基、1-ペンテニレン基、2-ペンテニレン基、3-ペンテニレン基、4-ペンテニレン基、1-ヘキセニレン基、2-ヘキセニレン基、3-ヘキセニレン基、4-ヘキセニレン基、5-ヘキセニレン基、メチルエテニレン基、エチルエテニレン基などが挙げられる。

これらのうち特に好ましくは、炭素数4までのアルケニレン基であり、より好ましくはエテニレン基である。

## 【0019】

「低級アルコキシ基」とは炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキルオキシ基である。好適な例として、例えばメトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、i-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、i-ブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、i-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、t-ペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1-ヘキシルオキシ基、i-ヘキシルオキシ基、t-ヘキシルオキシ基、sec-ヘキシルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1-エチルブチルオキシ基、2-エチルブチルオキシ基、1, 1-

—ジメチルブチルオキシ基、2, 2-ジメチルブチルオキシ基、3, 3-ジメチルブチルオキシ基、および1-エチル-1-メチルプロピルオキシ基などが挙げられる。

さらに好適には、炭素数5までのアルコキシ、例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、i-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、i-ブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基などが挙げられる。

#### 【0020】

「ハロゲン」はフッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子が挙げられる。

#### 【0021】

「ハロ（低級）アルキル基」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子が置換した炭素数6までの直鎖状または分岐状アルキル基であり、好適にはフッ素原子、塩素原子、または臭素原子が置換した炭素数6までの直鎖状または分岐状アルキル基である。例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ブロモメチル基、ジブロモメチル基、トリブロモメチル基、1-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、1-ブロモエチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基、1, 2-ジクロロエチル基、1, 2-ジブロモエチル基、2, 2-トリフルオロエチル基、ヘプタフルオロエチル基、1-フルオロプロピル基、1-クロロプロピル基、1-ブロモプロピル基、2-フルオロプロピル基、2-クロロプロピル基、2-ブロモプロピル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、3-ブロモプロピル基、1, 2-ジフルオロプロピル基、1, 2-ジクロロプロピル基、1, 2-ジブロモプロピル基、2, 3-ジフルオロプロピル基、2, 3-ジクロロプロピル基、2, 3-ジブロモプロピル基、3, 3-トリフルオロプロピル基、2, 2-ジフルオロブチル基、2-クロロブチル基、2-ブロモブチル基、4-フルオロブチル基、4-クロロブチル基、4-ブロモブチル基、4, 4-トリフルオロブチル基

、2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ヘプタフルオロブチル基、パーフルオロブチル基、2-フルオロペンチル基、2-クロロペンチル基、2-ブロモペンチル基、5-フルオロペンチル基、5-クロロペンチル基、5-ブロモペンチル基、パーフルオロペンチル基、2-フルオロヘキシル基、2-クロロヘキシル基、2-ブロモヘキシル基、6-フルオロヘキシル基、6-クロロヘキシル基、6-ブロモヘキシル基、パーフルオロヘキシル基、などが挙げられる。

## 【0022】

「低級アルキルチオ基」とは、炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキルチオ基である。好適な例として、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、i-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、t-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、i-ペンチルチオ基、sec-ペンチルチオ基、t-ペンチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、n-ヘキシルチオ基、i-ヘキシルチオ基、t-ヘキシルチオ基、sec-ヘキシルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、および1-エチル-1-メチルプロピルチオ基などが挙げられる。

さらに好適には、炭素数4までのアルキルチオ、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、i-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、t-ブチルチオ基などが挙げられる。

## 【0023】

本明細書中で「アリール基」および「アリール部分」とは、非置換またはアルキル置換アリール基を意味する。「非置換アリール基」の好適な例としては、フェニル、ナフチル、ペンタレニルなどのC<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>アリールが挙げられ、それらのうちで好ましいものはフェニルおよびナフチルである。

「アルキル置換アリール基」とは、少なくとも1つのアルキル基で置換されたアリール基を意味する。アルキル基の置換数は、好ましくは1~4個である。「アルキル置換アリール基」のアリール部分は、先の非置換アリール基と同様であり、「アルキル部分」は、先に規定した通りであり、好適には低級アルキル基で

ある。また、好適なアルキル置換アリールの具体例としてはトリル、キシリル、メシチル、エチルフェニル、プロピルフェニルなどが挙げられ、より好適にはp-トリル基が挙げられる。

## 【0024】

「複素環基」とは、酸素原子、イオウ原子、窒素原子またはセレン原子のようなヘテロ原子を少なくとも1個を含む飽和または不飽和の単環式または多環式複素環基であり、なかでも不飽和の単環式複素環基が好ましい。より好ましくは後記(1)、(7)および(9)に記載の複素環基であり、さらに好ましくはチエニル、フリル基が挙げられる。

単環式の複素環基としては、以下のものが挙げられる。

- (1) 1~4個の窒素原子を含有する不飽和3~8員（より好ましくは5、6員）複素单環基、例えばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ジヒドロピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（例えば4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど）、テトラゾリル（例えば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど）など；
- (2) 1~4個の窒素原子を含有する飽和3~8員（より好ましくは5、6員）複素单環基、例えばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニルなど；
- (3) 1~2個の酸素原子と1~3個の窒素原子とを含有する不飽和3~8員（より好ましくは5、6員）複素单環基、例えばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（例えば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど）など；
- (4) 1~2個の酸素原子と1~3個の窒素原子とを含有する飽和3~8員（より好ましくは5、6員）複素单環基、例えばモルホリニル、シドノニルなど；
- (5) 1~2個の硫黄原子と1~3個の窒素原子とを含有する不飽和3~8員（より好ましくは5、6員）複素单環基、例えばチアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル（例えば1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリルなど）、ジヒド

ロチアジニルなど；

(6) 1～2個の硫黄原子と1～3個の窒素原子とを含有する飽和3～8員（より好ましくは5、6員）複素单環基、例えばチアゾリジニルなど；

(7) 1～2個の硫黄原子を含有する不飽和3～8員（より好ましくは5、6員）複素单環基、例えばチエニル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロジチオニルなど；

(8) 1～2個の酸素原子を含有する飽和3～8員（より好ましくは5、6員）複素单環基、例えばテトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルなど；

(9) 1個の酸素原子を含有する不飽和3～8員（より好ましくは5、6員）複素单環基、例えばフリルなど；

(10) 1～2個の酸素原子を含有するスピロ複素環基、例えばジオキサスピロウンデカニル（例えば1, 5-ジオキサスピロ[5, 5]ウンデカニルなど）など；

(11) 1個の酸素原子と1～2個の硫黄原子とを含有する不飽和3～8員（より好ましくは5、6員）複素单環基、例えばジヒドロオキサチイニルなど；などが挙げられる。

多環式の複素環基の例としては、以下のものが挙げられる。

(12) 窒素原子1～4個を含む飽和または不飽和、7～12員（さらに好ましくは8～10員）の多環式（さらに好ましくは二環式）複素環基。

その具体例として、ベンズイミダゾリル基、インドリル基、2, 3-ジヒドロベンズイミダゾリル基、例えばピラゾロ[1, 5-a]ピリミジニルなどのピラゾロピリミジニル基、例えば4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジニルなどのテトラヒドロピラゾロピリミジニル基、例えば4H-イミダゾ[1, 2-b]ピラゾリルなどのイミダゾピラゾリル基、例えば2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-b]ピラゾリルなどのジヒドロイミダゾピラゾリル基、例えばイミダゾ[1, 5-a]（または[1, 2-a]、または[3, 4-a]）ピリジル、1H（または3H）-イミダゾ[4, 5-b]（または[4, 5-c]）ピリジルなどのイミダゾピリジル基、例えば1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジルなどのピロロピリジル基、例えばピラゾロ[1, 5-a]（または

[2, 3-a] ピリジル、1H（または2H）-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジルなどのピラゾロピリジル基、例えば1H（または2H）-ベンゾ[c]ピラゾリルなどのベンゾピラゾリル基、ジヒドロベンズイミダゾリル基、例えばベンゾ[d] [1H-1, 2, 3]トリアゾリルなどのベンゾトリアゾリル基、インドリジニル基、例えば1H-イソインドリルなどのイソインドリル基、例えば1H（または2H、または3H）-インダゾリルなどのインダゾリル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ブリニル基、例えば4H-キノリジニルなどのキノリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジニル基、例えば1, 8-ナフタリジニルなどのナフタリジニル基、キノキサリニル基、例えば1, 2-ジヒドロキノキサリニルなどのジヒドロキノキサリニル基、例えば1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニルなどのテトラヒドロキノキサリニル基、キナゾリニル基、例えば1, 4（または3, 4）-ジヒドロキナゾリニルなどのジヒドロキナゾリニル基、例えば1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリニルなどのテトラヒドロキナゾリニル基、シンノリニル基、ブテリジニル基、例えばピラジノ[2, 3-d]ピリダジニルなどのピラジノピリダジニル基、例えばイミダゾ[1, 2-b] [1, 2, 4]トリアジニルなどのイミダゾトリアジニル基、例えば1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジニルなどのイミダゾピラジニル基、例えば3H-プリン、イミダゾ[1, 5-a]（または[3, 4-a]）ピリミジンなどのイミダゾピリミジン基、イミダゾ[2, 3-b]（または[3, 4-b]）ピリダジニルなどのイミダゾピリダジニル基、1H-1-（または2）プリンジニル基などが挙げられる。

（13）酸素原子1～3個を含む飽和または不飽和、7～12員（さらに好ましくは8～10員）の多環式（さらに好ましくは二環式）複素環基。

その具体例として、例えばベンゾ[b]（または[c]）フラニルなどのベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、フロピリジル基、例えば2H-クロメニルなどのクロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、例えば3-ベンズオキセピニルなどのベンズオキセピニル基、例えばシクロペンタ[b]ピラニルなどのシクロペンタピラニル基、例えば2H-フロ[3, 2-b]ピラニルなどのフロピラニル基、などが挙げられる。

(14) イオウ原子1～3個を含む飽和または不飽和、7～12員（さらに好ましくは8～10員）の多環式（さらに好ましくは二環式）複素環基。

その具体例として、例えばベンゾ[b]チオフェニルなどのベンゾチオフェニル基、例えば4H-1, 3-ジチアナフタレン基などのジヒドロジチアナフタレン基、例えば1, 4-ジチアナフタレン基などのジチアナフタレン基などが挙げられる。

(15) 窒素原子1～3個および酸素原子1～2個を含む飽和または不飽和、7～12員（さらに好ましくは8～10員）の多環式（さらに好ましくは二環式）複素環基。

その具体例として、例えば4H-1, 3-ジオキソロ[4, 5-d]イミダゾリルなどのジオキソロイミダゾリル基、例えば4H-3, 1-ベンズオキサジニルなどのベンズオキサジニル基、例えば5H-ピリド[2, 3-d]オキサジニルなどのピリドオキサジニル基、例えば1H-ピラゾロ[4, 3-d]オキサゾリルなどのピラゾロオキサゾリル基、フロピリジル基などが挙げられる。

(16) 窒素原子1～3個およびイオウ原子1～2個を含む飽和または不飽和、7～12員（さらに好ましくは8～10員）の多環式（さらに好ましくは二環式）複素環基。

その具体例として、例えばチエノ[2, 3-d]イミダゾリルなどのチエノイミダゾリル基、チエノピリジル基、例えば2, 3-ジチア-1, 5-ジアザインダニルなどのジチアジアザインダニル基などが挙げられる。

(17) 酸素原子1～3個およびイオウ原子1～2個を含む飽和または不飽和、7～12員（さらに好ましくは8～10員）の多環式（さらに好ましくは二環式）複素環基。

その具体例としては、例えばチエノ[2, 3-b]フラニルなどのチエノフラニル基などが挙げられる。

(18) 窒素原子1個、酸素原子1個およびイオウ原子1個を含む飽和または不飽和、7～12員（さらに好ましくは8～10員）の多環式（さらに好ましくは二環式）複素環基。

その具体例としては、例えば4H[1, 3]-オキサチオロ[5, 4-b]ピ

ロリルなどのオキサチオロピロリル基などが挙げられる。

(19) セレン原子1～2個を含む飽和または不飽和、7～12員（さらに好ましくは8～10員）多環式（さらに好ましくは二環式）複素環。

好ましい具体例として、ベンゾ[b]（または[c]）セレノフェニルなどのベンゾセレノフェニル基などが挙げられる。

(20) セレン原子1～2個および窒素原子1～3個を含む飽和または不飽和、7～12員（さらに好ましくは8～10員）の多環式（さらに好ましくは二環式）複素環。

その具体例としては、例えばセレノ[3, 2-b]ピリジルなどのセレノピリジル基などが挙げられる。

#### 【0025】

「アリールオキシ基」の好適な「アリール部分」としては、先に規定した「アリール部分」が挙げられ、より好適にはフェニル基が挙げられる。

#### 【0026】

「保護されたカルボキシ」としては、エステル化されたカルボキシ基が好適なものとして挙げられる。

エステル化されたカルボキシ基のエステル部分の好適な例としては、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、*t*-ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステルなどの低級アルキルエステル等が挙げられ、それらの基はさらに適当な置換基を少なくとも1個有していてもよく、その例として、例えば、アセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1（または2）-アセトキシエチルエステル、1（または2または3）-アセトキシプロピルエステル、1（または2または3または4）-アセトキシブチルエステル、1（または2）-プロピオニルオキシエチルエステル、1（または2または3）-プロピオニルオキシプロピルエステル、1（または2）-ブチリルオキシエチルエステル、1（または2）-イソブチリルオキシエチルエステル、1（または2）-ピバロイルオキシエ

チルエステル、1（または2）-ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチリルオキシメチルエステル、2-エチルブチリルオキシメチルエステル、3, 3-ジメチルブチリルオキシメチルエステル、1（または2）-ペンタノイルオキシエチルエステルなどの低級アルカノイルオキシ（低級）アルキルエステル、例えば2-メシリエチルエステルなどの低級アルカンスルホニル（低級）アルキルエステル、例えば2-ヨードエチルエステル、2, 2, 2-トリクロロエチルエステルなどのモノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキルエステル、例えばメトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、2-メトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-エトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-イソプロポキシカルボニルオキシエチルエステルなどの低級アルコキシカルボニルオキシ（低級）アルキルエステル、フタリジリデン（低級）アルキルエステル、または例えば（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル）メチルエステル、（5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル）メチルエステル、（5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル）エチルエステルなどの（5-低級アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル）（低級）アルキルエステル；

例えばビニルエステル、アリルエステルなどの低級アルケニルエステル；

例えばエチニルエステル、プロピニルエステルなどの低級アルキニルエステル；

例えばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェニルエチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス（メトキシフェニル）メチルエステル、3, 4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3, 5-ジ-*t*-ブチルベンジルエステルなどの適当な置換基少なくとも1個を有していてもよいモノ（またはジまたはトリ）フェニル（低級）アルキルエステルのような適当な置換基を少なくとも1個有してもよいアリール（低級）アルキルエステル；

例えばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、*t*-ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエ

ステルなどの適当な置換基を少なくとも1個を有していてもよいアリールエステル；

例えばシクロヘキシリルエステル等のシクロ（低級）アルキルエステル；  
フタリジルエステルなどのようなものが挙げられる。

## 【0027】

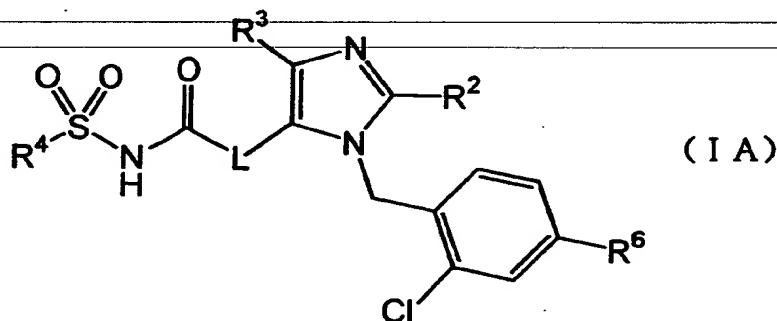
上記置換基が置換されている場合、断らない限りその置換基の数は1～4個が好ましい。

## 【0028】

目的化合物（I）の好ましいものとして、下記一般式（IA）：

## 【0029】

## 【化5】



## 【0030】

（式中、R<sup>2</sup>はメチル基であり、

R<sup>3</sup>は塩素であり、

R<sup>4</sup>は（1）アリール基で置換されていてもよい低級アルケニル基、（2）アリール基、（3）低級アルキル基、または（4）ハロゲンで置換されていてもよい複素環基であり、

R<sup>6</sup>は（1）アリール基、（2）複素環基、（3）臭素、（4）ハロ（低級）アルキル基、（5）低級アルキルチオ基、（6）ニトロ基、（7）アリール基で置換された低級アルケニル基、（8）アリール基で置換された低級アルキニル基、（9）シクロ（低級）アルキル基またはアリール基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、（10）アリールオキシ基、または（11）保護されたカルボキ

シ基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基であり、  
Lはエテニレン基である)で示される化合物およびその塩が挙げられる。

## 【0031】

上記化合物(I A)のなかでも、R<sup>4</sup>はアリール基、またはアリール基で置換  
されていてもよい低級アルケニル基であり、

R<sup>6</sup>は臭素、アリール基で置換された低級アルケニル基、アリール基で置換され  
た低級アルキニル基、またはシクロ(低級)アルキル基で置換されていてもよい  
低級アルコキシ基である化合物またはその塩が特に好ましい。

## 【0032】

上記化合物(I)のなかでも、R<sup>1</sup>は複素環基であって、(1)アリール基、  
(2)複素環基、(3)ハロゲン、(4)ハロ(低級)アルキル基、(5)低級  
アルキルチオ基、(6)ニトロ基、(7)アリール基で置換されていてもよい低  
級アルケニル基、(8)アリール基で置換されていてもよい低級アルキニル基、

(9)シクロ(低級)アルキル基またはアリール基で置換されていてもよい低級  
アルコキシ基、(10)アリールオキシ基、および(11)保護されたカルボキ  
シ基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、からなる群より選  
ばれる置換基で置換されている化合物またはその塩がさらに好ましい。

## 【0033】

なかでも特に好ましい基を具体的に以下に挙げる。

R<sup>1</sup>: 2-クロロ-4-(2-フリル)フェニル、2-クロロ-4-(2-チエ  
ニル)フェニル、2-クロロ-4-(フェニルエチニル)フェニル、4-ブロモ  
-2-クロロフェニル、3-クロロ-4-ビフェニリル、2-クロロ-4-(1  
-プロポキシ)フェニル、2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)フェニル、  
2-クロロ-4-((シクロペンチル)メチルオキシ)フェニル、2-クロロ-  
4-((シクロヘキシル)メチルオキシ)フェニル、4-ベンジルオキシ-2-  
クロロフェニル、2-クロロ-4-(メチルチオ)フェニル、2-クロロ-4-  
(トリフルオロメチル)フェニル、2-クロロ-4-(フェノキシメチル)フェ  
ニル、2-クロロ-4-ニトロフェニル、2-クロロ-4-((E)-2-フェ  
ニルエテニル)フェニル、1-ブロモ-2-ナフチル基、

$R^2$  : メチル基、

$R^3$  : 塩素、

$R^4$  : p-トリル、(E)-2-フェニルエテニル、ペンチル、フェニル、5-クロロ-2-チエニル、5-ブロモ-2-チエニル基、

$R^6$  : 2-フリル、2-チエニル、フェニルエチニル、臭素、フェニル、1-プロポキシ、1-ペンチルオキシ、(シクロペンチル)メチルオキシ、(シクロヘキシル)メチルオキシ、ベンジルオキシ、メチルチオ、トリフルオロメチル、フェノキシメチル、ニトロ、(E)-2-フェニルエテニル基、

A : メチレン基、

L : エテニレン基。

#### 【0034】

目的化合物(I)として好適な具体的化合物を以下に列挙する。

- ・ (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、
- ・ (2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、
- ・ (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-チエニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、
- ・ (2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-チエニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、
- ・ (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、
- ・ (2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、

ニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

- ・ (E) - 3 - (1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 4 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

- ・ (2 E) - 3 - (1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 4 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (( (E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

- ・ (E) - 3 - [4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル] - N - (1 - ペンタンスルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

- ・ (E) - N - ベンゼンスルホニル - 3 - [4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル] - 2 - プロペン酸アミド、

- ・ (E) - 3 - [4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル] - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

- ・ (2 E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (( (E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

- ・ (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (5 - クロロ - 2 - チエニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

- ・ (E) - N - (5 - ブロモ - 2 - チエニル) スルホニル - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロペン酸アミド、

- ・ (E) - 3 - ((4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - プロポキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

- ・ (2 E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - プロポキシ) ベ

ンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (( (E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、  
 • (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、  
 • (2 E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (( (E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、  
 • (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ((シクロペンチル) メチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (1 - ペンタンスルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、  
 • (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ((シクロペンチル) メチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、  
 • (2 E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ((シクロペンチル) メチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (( (E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、  
 • (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ((シクロヘキシル) メチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、  
 • (2 E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ((シクロヘキシル) メチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (( (E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、  
 • (E) - 3 - (1 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - クロロベンジル) - 4 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、  
 • (2 E) - 3 - (1 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - クロロベンジル) - 4 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (( (E) - 2 - フェニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミド、

- ・ (E) - 3 - (4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-( (4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、
- ・ (2E) - 3 - (4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-( ( (E) - 2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、
- ・ (E) - 3 - (4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-( (4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、
- ・ (2E) - 3 - (4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-( ( (E) - 2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、
- ・ (E) - 3 - (4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-( (4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、
- ・ (2E) - 3 - (4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-( ( (E) - 2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、
- ・ (E) - 3 - (4-クロロ-1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-( (4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、
- ・ (2E) - 3 - (4-クロロ-1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-( ( (E) - 2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、
- ・ (2E) - 3 - (4-クロロ-1-(2-クロロ-4-( (E) - 2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-( (4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロパン酸アミド、
- ・ (2E) - 3 - (4-クロロ-1-(2-クロロ-4-( (E) - 2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-( ( (E)

) -2-(フェニルエテニル)スルホニル) -2-プロペン酸アミド、  
 • (E)-3-(1-(1-ブロモ-2-ナフチル)-4-クロロ-2-メチル  
 イミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼン)スルホニル) -2-  
 プロペン酸アミド、  
 • (2E)-3-(1-(1-ブロモ-2-ナフチル)-4-クロロ-2-メチル  
 イミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-(フェニルエテニル)スルホ  
 ニル) -2-プロペン酸アミド。

## 【0035】

以下、目的化合物(I)の製造法を詳細に説明する。

## 【0036】

## 製造法1：

目的化合物(I)またはその塩は、化合物(II)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体あるいはそれらの塩を、化合物(III)またはその塩と反応させることにより製造できる。

化合物(II)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体、および化合物(III)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同じものを挙げることができる。

## 【0037】

化合物(II)のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、分子内酸無水物、分子間酸無水物および混合酸無水物を含めての酸無水物、活性アミド、活性エステルなどが挙げられる。該反応性誘導体の好適な例としては、酸塩化物；酸アジド；置換磷酸〔例えばジアルキル磷酸、フェニル磷酸、ジフェニル磷酸、ジベンジル磷酸、ハロゲン化磷酸など〕、ジアルキル亜磷酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸〔例えばメタンスルホン酸など〕、脂肪族カルボン酸〔例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸、 pentan酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸など〕、芳香族カルボン酸〔例えば安息香酸など〕などの酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールとの活性アミド；活性エステル〔例えばシアノメチルエステル、メト

キシメチルエステル、ジメチルイミノメチル [ $(\text{CH}_3)_2\text{N}^+ = \text{CH}-$ ] エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシリフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステルなど] またはN-ヒドロキシ化合物 [例えばN, N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-1H-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールなど]とのエステルなどが挙げられる。これらの反応性誘導体は使用する化合物(II)の種類に応じて、それらの中から適宜選択することができる。

## 【0038】

反応は、通常、慣用の溶媒、例えば水、アルコール [例えばメタノール、エタノールなど]、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、これらの混合物、反応に悪影響を及ぼさないその他の任意の溶媒の中で実施する。これらの慣用の溶媒は、単独で、あるいは混合物として用いてもよい。

## 【0039】

この反応において、化合物(II)を遊離酸の形で、またはその塩の形で、使用するときには、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、N, N'-ジエチルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N, N'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)、ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン、エトキシアセチレン、1-アルコキシ-1-クロロエチレン、亜磷酸トリアルキル、ポリ磷酸エチル、ポリ磷酸

イソプロピル、オキシ塩化燐（塩化ホスホリル）、三塩化燐、ジフェニルホスホリルアジド、クロロ燐酸ジフェニル、ジフェニルホスフイン酸クロリド、塩化チオニル、塩化オキサリル、ハロギ酸低級アルキル〔例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イロプロピルなど〕、トリフェニルホスフィン、2-エチル-7-ヒドロキシベンゾイソオキサゾリウム塩、水酸化2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサゾリウム分子内塩、1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール、いわゆるヴィルスマイヤー試薬(N,N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、オキシ塩化燐などとの反応により調製される)などの慣用の縮合剤の存在下に反応を実施するのが好ましい。

## 【0040】

重炭酸アルカリ金属、トリ低級アルキルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N-低級アルキルモルホリン、N,N-ジ低級アルキルアニリン(例えばN,N-ジメチルアニリンなど)、N,N-ジ低級アルキルベンジルアミンなどの無機または有機塩基の存在下に反応を実施することもできる。

反応温度はとくに限定されず、通常、冷却下ないし加熱下に反応を実施する。

## 【0041】

前記化合物は、いずれも必要に応じて通常の方法を使用して好適な塩類とすることができる。また、いずれも必要に応じて通常の有機化合物精製法、すなわち、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィーなどの手段により精製することができる。また化合物の同定は、NMRスペクトル分析、マススペクトル分析、IRスペクトル分析、元素分析、融点測定などにより行うことができる。

## 【0042】

本発明の化合物は、1か所以上の不斉中心を有することもあり、それゆえ、それらは鏡像体またはジアステレオマーとして存在しうる。さらにアルケニル基を含有する式の化合物の若干のものは、シスまたはトランス異性体として存在しうる。いずれの場合にも、本発明はそれらの混合物および各個の異性体とともに含有するものである。

## 【0043】

本発明の化合物またはその塩は、溶媒和物の形をとることもありうるが、これも本発明の範囲に含まれる。溶媒和物としては、好ましくは、水和物、エタノール和物などが挙げられる。

## 【0044】

目的化合物(I)の有用性を例証するために、化合物(I)の薬理データを以下に示す。

## 【0045】

## 試験例 1

(d b / d b マウスを用いた血糖降下作用)

## 試験化合物

## 化合物A :

(E)-3-[4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル]-N-(4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロペン酸アミド(実施例11の化合物)

## 【0046】

## 使用動物 :

C57BL/KSJ-dbm db+/db+, C57BL/KSJ-dbm +m/+m (Jackson Laboratory) の5週齢の雌性マウスを購入し、2~3週間の馴化期間の後実験に用いた。

## 【0047】

## 薬剤投与 :

乳鉢を用いて検体を粉末餌(C E - 2、日本クレア)に混合した。混合比は、100mg/kgで0.1%、30mg/kgで0.03%、10mg/kgで0.01%の割合とした。群毎に2回/週、新しい餌に交換し、給餌量と残餌量を記録してその差から摂餌量を算出した。

## 【0048】

## 試験スケジュール :

雌性 d b / d b マウスを体重、血糖値、血漿中トリグリセライド濃度に基づい

て群分けした後、14日間薬物の混餌投与を行なった（実験期間は8週齢～10週齢）。7日目と14日目の午前中に、ヘパリン処理を施したガラスキャピラリーチューブ（Chase Heparinized Capillary Tubes）を用いて眼窩静脈叢より採血し、遠心分離により血漿画分を得た。測定項目は0日目と14日に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度、血漿インスリン濃度、7日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度とした。又、0、7、14日目に体重を測定した。最終採血後、CO<sub>2</sub>ガスにより屠殺した。

## 【0049】

## 測定法：

血糖値の測定には10～15μlの血漿を用い、グルコース酸化酵素法（グルコースCII-テストワコー、和光純薬）により測定した。血漿中トリグリセライド濃度の測定には10～15μlの血漿を用い、GPO-p-クロロフェノール法（トリグリセライドG-テストワコー）またはGPO-DAO法（トリグリセライドE-テストワコー）により測定した。上記の測定は採血後速やかに行なった。血漿インスリン濃度の測定には20μlの血漿（-20℃で保存可能）を用い、抗体法（ファデセフインスリンRIAキット、カビファルマシア）により測定した。

## 【0050】

## 結果：

d b/d bマウスの対照群と、+/+マウスの血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の差を100%として、被験薬剤投与群の血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の降下率（%）を求めた。結果を表1に示す。

## 【0051】

## 【表1】

試験化合物	投与量 (mg/kg)	血糖低下作用 (%)
化合物A	3.2	63%

## 【0052】

治療目的には、本発明の化合物（I）を医薬製剤の形で使用できる。該医薬製剤は、経口投与、非経口投与または外用（局所適用）に適した固体、半固体または液状の製薬上許容される有機もしくは無機賦形剤との混合物の形で該化合物のいずれかを活性成分として含有するものである。医薬製剤としては、カプセル剤、錠剤、糖衣錠、顆粒剤、座剤、液剤、ローション剤、懸濁剤、乳剤、軟膏、ゲル剤などが挙げられる。所望により、これらの製剤に、佐剤、補助物質、安定剤、潤滑剤または乳化剤、緩衝剤、その他の常用添加物を配合することができる。

化合物（I）の用量は、患者の年齢および症状によっても異なるが、前記諸疾患の治療には、化合物（I）の平均一回量として約0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mgおよび1000mgが有効であろう。一般には、1日当たり0.1mg／固体～約1000mg／固体の間の量を投与すればよい。

## 【0053】

## 【実施例】

本発明を下記の製造例および実施例によってさらに詳細に説明する。

## 【0054】

## 製造例1-1

4,5-ジブロモ-2-メチルイミダゾール（4.91g）をN,N-ジメチルホルムアミド（50ml）に溶解し、60%水素化ナトリウム（901mg）を氷冷下で徐々に加えた。室温で1時間攪拌した後、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド（3.75g）を氷冷下で徐々に滴下し、室温で終夜攪

拌した。溶媒を減圧下で留去した後、残渣に酢酸エチルを添加し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、続いて食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=3/1）で精製し、4, 5-ジブロモ-2-メチル-1-（(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)イミダゾール（7.6g）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) : 0.00(9H, s), 0.92(2H, t, J=8Hz), 2.47(3H, s), 3.55(2H, t, J=8Hz), 5.24(2H, s).

### 【0055】

#### 製造例1-2

4, 5-ジブロモ-2-メチル-1-（(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)イミダゾール（29.2g）をテトラヒドロフラン（250ml）に溶解し、1.63Nの1-ブチルリチウム／ヘキサン溶液（58.1ml）を-55℃から-60℃で20分かけて滴下した。-60℃で30分攪拌した後、N,N-ジメチルホルムアミド（58g）を-55℃から-60℃で徐々に滴下し、室温で1時間攪拌した。飽和食塩水を添加し、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル=3/1）で精製し、4-ブロモ-2-メチル-1-（(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)イミダゾール-5-カルボキシアルデヒド（18.5g）を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) : 0.00(9H, s), 0.91(2H, t, J=8Hz), 2.52(3H, s), 3.58(2H, t, J=8Hz), 5.70(2H, s), 9.71(1H, s).

### 【0056】

#### 製造例1-3

4-ブロモ-2-メチル-1-（(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)イミダゾール-5-カルボキシアルデヒド（18.5g）をエタノール（80ml）に溶解し、6N塩酸（80ml）を添加して、1時間加熱還流した。溶媒を減圧下で留去し、氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を弱アルカリ性に

なるまで添加した。析出した結晶を濾取し、結晶をメタノールで洗浄した後、減圧下で加熱乾燥し、5-ブロモ-2-メチルイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド(9.17g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.45(3H, s), 9.53(1H, s).

#### 【0057】

#### 製造例1-4

5-ブロモ-2-メチルイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド(400mg)を濃塩酸(6ml)に溶解し、24時間加熱還流した。氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を弱アルカリ性になるまで添加し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、続いて食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣にヘキサンを添加し、結晶を濾取して、5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド(222mg)を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.45(3H, s), 9.58(1H, s).

#### 【0058】

#### 製造例2

2-クロロ-4-ヨードトルエン(7.59g)の四塩化炭素(76ml)溶液に室温でN-ブロモスクシンイミド(5.89g)、2,2'-アゾビス(4-メトキシ-2,4-ジメチルバレニトリル)(和光V-70、281mg)を加え55℃で3.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、ヘキサン(76ml)を加え、不溶物を濾過して除いた。濾液を濃縮した後、残渣をヘキサンに再び溶かし、水、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して2-クロロ-4-ヨードベンジルブロミド(8.45g)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 4.52(2H, s), 7.16(1H, d, J=8Hz), 7.59(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.76(1H, d, J=2Hz).

#### 【0059】

#### 製造例3-1

テトラキス(トリフェニルfosfin)パラジウム(213mg)のトルエ

ン (7 mL) 懸濁液に、室温下 2-クロロ-4-ヨードトルエン (2. 33 g) を加えた。室温下で 30 分攪拌後、この混合物にフェニルボロン酸 (1. 35 g) の EtOH (2 mL) 溶液および 2M 炭酸ナトリウム水溶液 (9. 25 mL) を加えて加熱還流した。3 時間後反応液を冷却し、有機層を分取した。水層をヘキサン (4 mL) で抽出した。有機層を合わせ、飽和重曹水 (4 mL) および飽和食塩水 (4 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、残渣 (2. 11 g) にヘキサン (10 mL) およびシリカゲル (4 g) を加えて室温下で 1 時間攪拌した。シリカゲルを濾去後、濾液を濃縮し、2-クロロ-4-フェニルトルエンを淡褐色油状物 (1. 86 g, 99. 4%) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.40(3H, s), 7.23-7.60(8H, m).

#### 【0060】

#### 製造例 3-2

前記製造例 2 と同様にして、2-クロロ-4-フェニルトルエン (3. 6 g) から 2-クロロ-4-フェニルベンジルブロマイドを無色結晶 (3. 22 g) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 4.64(2H, s), 7.35-7.63(8H, m).

m.p. 73-74°C.

#### 【0061】

#### 製造例 4-1

2-クロロ-4-ヨードトルエン (22. 0 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (110 mL) に溶解し、ヨウ化銅 (I) (49. 8 g)、クロロジフルオロ酢酸エチル (37. 8 g)、フッ化カリウム (15. 2 g) を添加して、内温 116°C で 70 時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、濾液に氷冷下で水 (11 mL)、ジエチルエーテル (110 mL) を添加し、セライトを用いて濾過した。濾液を分液し、水層をジエチルエーテル (110 mL) で再度抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (110 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、2-クロロ-4-トリフルオロメチルトルエン (23. 0 g) を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) : 2.43(3H, s), 7.34(1H, d, J=8Hz), 7.42(1H, d, J=8Hz), 7.60(1H, s).

## 【0062】

## 製造例4-2

前記製造例2と同様にして、2-クロロ-4-トリフルオロメチルトルエン(10.0g)から2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド(6.20g)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) : 4.59(2H, s), 7.52(1H, d, J=8Hz), 7.57(1H, d, J=8Hz), 7.67(1H, s).

## 【0063】

## 製造例5-1

3-クロロ-4-メチルフェノール(2.00g)をN,N-ジメチルホルムアミド(10.0ml)に溶解し、炭酸カリウム(2.91g)とヨウ化1-ブロピル(2.62g)を添加した。室温で20時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮し、水を添加してAcEtで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=5:1で溶出し、目的物の画分を減圧濃縮して、2-クロロ-4-(1-プロポキシ)トルエン(2.18g)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) : 1.02(3H, t, J=7Hz), 1.72-1.85(2H, m), 2.29(3H, s), 3.82(2H, t, J=7Hz), 6.71(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.90(1H, d, J=2Hz), 7.09(1H, d, J=8Hz).

## 【0064】

## 製造例5-2

前記製造例2と同様にして、2-クロロ-4-(1-プロポキシ)トルエン(2.14g)から、2-クロロ-4-(1-プロポキシ)ベンジルブロミド(2.26g)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) : 1.03(3H, t, J=7Hz), 1.75-1.87(2H, m), 3.90(2H, t, J=7Hz), 4.59(2H, s), 6.78(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.93(1H, d, J=2Hz), 7.32(1H, d,

$J=8\text{Hz}$ ).

## 【0065】

## 製造例6-1

前記製造例5-1と同様にして、2-クロロ-4-メチルフェノール(10.0g)から2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)トルエン(16.3g)を淡褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 0.93(3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.40(4H, m), 1.76(2H, m), 2.29(2H, s), 3.90(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.70(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 6.90(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

## 【0066】

## 製造例6-2

前記製造例2と同様にして、2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)トルエン(16.2g)から2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジルブロミド(21.9g)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 0.93(3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.40(4H, m), 1.76(2H, m), 3.93(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.58(2H, s), 6.77(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 6.92(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.32(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

## 【0067】

## 製造例7-1

3-クロロ-4-メチルフェノール(1.00g)のN,N-ジメチルホルムアミド(8ml)溶液に粉末炭酸カリウム(1.44g)を加え80℃に加熱した。ここにメタンスルホン酸シクロペンチルメチルエステル(1.57g)を加え120℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、水を加えヘキサンで3回抽出した。有機層をまとめて1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン)で精製して2-クロロ-4-(シクロペンチル)メチルオキシ)トルエン(1.46g)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 1.22-1.93(8H, m), 2.29(3H, s), 2.34(1H, sept,  $J=7\text{Hz}$ ),

3.78(2H, d, J=7Hz), 6.71(1H, dd, J=8 and 2Hz), 6.91(1H, d, J=2Hz), 7.09(1H, d, J=8Hz).

## 【0068】

## 製造例7-2

前記製造例2と同様にして、2-クロロ-4-((シクロペンチル)メチルオキシ)トルエン(1.45g)から2-クロロ-4-((シクロペンチル)メチルオキシ)ベンジルブロミド(2.06g)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.23-1.92(8H, m), 2.34(1H, sept, J=7Hz), 3.81(2H, d, J=7Hz), 4.59(2H, s), 6.78(1H, dd, J=9 and 2Hz), 6.93(1H, d, J=2Hz), 7.32(1H, d, J=9Hz).

## 【0069】

## 製造例8-1

前記製造例5-1と同様にして、3-クロロ-4-メチルフェノール(92.6mg)から2-クロロ-4-((シクロヘキシル)メチルオキシ)トルエン(1.41g)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.95-1.40(5H), 1.64-1.90(6H), 2.29(3H, s), 3.70(2H, d, J=6Hz), 6.70(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.89(1H, d, J=2Hz), 7.08(1H, d, J=8Hz).

## 【0070】

## 製造例8-2

前記製造例2と同様にして、2-クロロ-4-((シクロヘキシル)メチルオキシ)トルエン(1.00g)から2-クロロ-4-((シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジルブロミド(1.35g)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.94-1.40(5H), 1.63-1.94(6H), 3.73(2H, d, J=6Hz), 4.59(2H, s), 6.79(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.93(1H, d, J=2Hz), 7.32(1H, d, J=8Hz).

## 【0071】

## 製造例9

4-ブロモ-2-クロロベンジルアルコール(3.56g)、無水トリエチルアミン(3m1)の無水ジクロロメタン(36m1)溶液に窒素気流中、氷冷下メタンスルホニルクロリド(1.4m1)を滴下した。そのまま1時間攪拌後、

反応液を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾液を濃縮し、4-ブロモ-2-クロロ-1-(メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンゼンを淡褐色固体(4.77g)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 3.03(3H, s), 5.29(2H, s), 7.37(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.47(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ), 7.60(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) : m/z 298(M-1).

### 【0072】

#### 製造例10-1

4-ブロモ-2-クロロ安息香酸メチルエステル(1.25g)のN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、冰冷下ナトリウムチオメトキシド(459mg)を加えそのまま2時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え生成物をエーテルで3回抽出した。有機層をまとめて水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1)により2-クロロ-4-(メチルチオ)安息香酸メチルエステル(835mg)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.49(3H, s), 3.90(3H, s), 7.11(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.23(1H, s), 7.78(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

### 【0073】

#### 製造例10-2

冰冷下、水素化リチウムアルミニウム(139mg)のテトラヒドロフラン(8ml)懸濁液に2-クロロ-4-(メチルチオ)安息香酸メチルエステル(806mg)を滴下し、そのまま1時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈した後、1N塩酸(10ml)を滴下し、生成物をエーテルで3回抽出した。有機層をまとめて飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジルアルコール(725mg)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.92(1H, br t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.48(3H, s), 4.73(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.23(1H, s), 7.37(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

### 【0074】

## 製造例10-3

前記製造例9と同様にして、2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジルアルコール(6.87mg)から2-クロロ-1-(メタンスルホニルオキシ)メチル-4-(メチルチオ)ベンゼン(1.02g)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.48(3H, s), 3.00(3H, s), 5.30(2H, s), 7.15(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.26(1H, d, J=2Hz), 7.38(1H, d, J=8Hz).

## 【0075】

## 製造例11

前記製造例9と同様にして、2-クロロ-4-ニトロベンジルアルコール(2.5g)から2-クロロ-1-(メタンスルホニルオキシ)メチル-4-ニトロベンゼン(3.56g)を褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 3.12(3H, s), 5.40(2H, s), 7.73(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, dd, J=2,8Hz), 8.79(1H, d, J=2Hz).

## 【0076】

## 製造例12-1

4-アミノ-2-クロロ安息香酸(10.01g)を12.5%硫酸(400m1)に70℃に加熱して均一に溶かした後、氷冷した。この懸濁液に8℃以下で亜硝酸ナトリウム水溶液(4.24g/水12m1)を5分間かけて滴下した。5分後この溶液を80℃の水(500m1)中に徐々に注ぐと激しく発泡して赤色溶液になった。反応溶液をさらに80℃で1時間攪拌した。放冷した後、生成物をエーテルで3回抽出した。有機層をまとめて希塩酸、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣に少量のジイソプロピルエーテルを加えて結晶化させ、2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸(6.32g)を橙色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 6.79(1H, dd, J=8 and 2Hz), 6.88(1H, d, J=2Hz), 7.77(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 171(M-H)-.

## 【0077】

## 製造例12-2

2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸 (695mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3.5ml) 溶液に炭酸カリウム (1.67g) および臭化ベンジル (1.73g) を加え室温で14時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え生成物をエーテルで3回抽出した。有機層をまとめて水、飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、ジイソプロピルエーテル/ヘキサンから再結晶し、4-ベンジルオキシ-2-クロロ安息香酸ベンジルエステル (1.13g) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 5.09(2H, s), 5.32(2H, s), 6.87(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.05(1H, d, J=2Hz), 7.29-7.50(10H, m), 7.91(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 353(M+H)+.

### 【0078】

#### 製造例12-3

4-ベンジルオキシ-2-クロロ安息香酸ベンジルエステル (1.12g) にエタノール (8.8ml)、1,4-ジオキサン (2.2ml)、1N水酸化ナトリウム水溶液 (4.7ml) を加え70°Cで1.5時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣に水を加えて溶かし、エーテルで洗浄した。この水層を1N塩酸で酸性にし、析出した沈殿を濾取して4-ベンジルオキシ-2-クロロ安息香酸 (810mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 5.20(2H, s), 7.06(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.18(1H, d, J=2Hz), 7.29-7.50(5H, m), 7.82(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 261(M-H)-.

### 【0079】

#### 製造例12-4

窒素雰囲気下で4-ベンジルオキシ-2-クロロ安息香酸 (788mg) のテトラヒドロフラン (7.9ml) 溶液に、室温でボラン・ジメチルスルフィド錯体 (10.0M、0.6ml) を滴下し、2.5時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷した後、1N塩酸 (1.5ml) を注意深く滴下し、30分間攪拌した。反応液に水を加え生成物を酢酸エチルで3回抽出した。有機層をまとめて飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を

留去し、4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジルアルコール(7.78mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.83(1H, br t, J=7Hz), 4.70(2H, d, J=7Hz), 5.05(2H, s), 6.88(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.01(1H, d, J=2Hz), 7.28-7.46(6H, m).

### 【0080】

#### 製造例12-5

前記製造例9と同様にして、4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジルアルコール(5.23mg)から4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジルクロリド(6.39mg)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 4.67(2H, s), 5.05(2H, s), 6.87(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.02(1H, d, J=2Hz), 7.28-7.44(6H, m).

### 【0081】

#### 製造例13-1

4-ブロモ-2-クロロベンジルアルコール(14.48g)のN,N-ジメチルホルムアミド(7.2ml)溶液に、氷冷下イミダゾール(5.34g)およびtert-ブチルクロロジフェニルシラン(19.8g)を加え1時間攪拌した。反応液に水を加え生成物をヘキサンで2回抽出した。有機層をまとめて水、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)により4-ブロモ-1-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)メチル-2-クロロベンゼン(29.22g)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.10(9H, s), 4.75(2H, s), 7.32-7.50(8H, m), 7.55-7.72(5H, m).

### 【0082】

#### 製造例13-2

窒素気流中、4-ブロモ-1-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)メチル-2-クロロベンゼン(8.65g)のテトラヒドロフラン(2.2ml)溶液に-75°Cで1-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(1.54M, 13.5ml)を加え15分間攪拌した。反応溶液をいったん10°Cまで昇温した後、再び

-75°Cに冷却し、1-ホルミルピペリジン(2.55g)を10分間かけて滴下した。その後反応溶液を室温まで3時間かけて昇温した。反応溶液に塩化アンモニウム水溶液を加え、生成物をヘキサンで2回抽出した。有機層をまとめて希塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=40/1)により4-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)メチル-3-クロロベンズアルデヒド(3.26g)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.14(9H, s), 4.87(2H, s), 7.33-7.51(6H, m), 7.63-7.75(4H, m), 7.81(1H, d, J=2Hz), 7.84(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.97(1H, d, J=8Hz), 9.97(1H, s).

#### 【0083】

##### 製造例13-3

4-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)メチル-3-クロロベンズアルデヒド(3.24g)のエタノール(32ml)懸濁液に、冰冷下で水素化ホウ素ナトリウム(149mg)を加え室温で3時間攪拌した。反応混合物を約半量まで濃縮した後、水を加え生成物をジイソプロピルエーテルで2回抽出した。有機層をまとめて飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製し、4-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)メチル-3-クロロベンジルアルコール(3.08g)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.12(9H, s), 1.70(1H, br t, J=5Hz), 4.69(2H, d, J=5Hz), 4.83(2H, s), 7.27-7.50(8H, m), 7.65-7.78(5H, m).

#### 【0084】

##### 製造例13-4

前記製造例9と同様にして、4-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)メチル-3-クロロベンジルアルコール(3.05g)から1-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)メチル-2-クロロ-4-(メタンスルホニルオキシ)メチルベンゼン(3.80g)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.12(9H, s), 2.97(3H, s), 4.83(2H, s), 5.21(2H, s), 7.33-7.50(8H, m), 7.63-7.75(4H, m), 7.77-7.83(1H, m).

## 【0085】

## 製造例13-5

フェノール(969mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(27ml)溶液に粉末炭酸カリウム(1.92g)を加え5分間室温で攪拌した後、1-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)メチル-2-クロロ-4-(メタヌスルホニルオキシ)メチルベンゼン(3.39g)を加え100°Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、水を加えヘキサンで2回抽出した。有機層をまとめて水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル=50/1)で精製して1-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)メチル-2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンゼン(2.65g)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.12(9H, s), 4.83(2H, s), 5.04(2H, s), 6.93-7.04(3H, m), 7.25-7.50(10H, m), 7.65-7.73(4H, m), 7.73-7.80(1H, m).

## 【0086】

## 製造例13-6

氷冷下1-(tert-ブチルジフェニルシロキシ)メチル-2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンゼン(2.84g)のテトラヒドロフラン(14ml)溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン溶液(1.0M、7.0ml)を加え1.5時間攪拌した。反応液に水を加え生成物を酢酸エチルで2回抽出した。有機層をまとめて1N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製し、2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジルアルコール(1.38g)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.92(1H, br t, J=6Hz), 4.79(2H, d, J=6Hz), 5.05(2H, s), 6.88-7.06(3H, m), 7.23-7.40(3H, m), 7.42-7.57(2H, m).

## 【0087】

## 製造例13-7

前記製造例9と同様にして、2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジルアルコール(1.36g)から2-クロロ-1-(メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-(フェノキシメチル)ベンゼン(1.83g)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 3.03(3H, s), 5.07(2H, s), 5.35(2H, s), 6.91-7.04(3H, m), 7.25-7.42(3H, m), 7.44-7.67(2H, m).

## 【0088】

## 製造例14-1

前記製造例12-4と同様にして、3-クロロ-4-メチル安息香酸(25.0g)から3-クロロ-4-メチルベンジルアルコール(23.0g)を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.36(3H, s), 4.65(2H, s), 7.14(1H, d, J=8Hz), 7.23(1H, d, J=8Hz), 7.36(1H, s).

## 【0089】

## 製造例14-2

3-クロロ-4-メチルベンジルアルコール(2.00g)とトリエチルアミン(8.9ml)のジメチルスルホキサイド(10ml)溶液に、水冷下で三酸化硫黄-ピリジン錯体(4.47g)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を氷水にあけてエーテルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和食塩水、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮乾固して3-クロロ-4-メチルベンズアルデヒド(1.40g)を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.46(3H, s), 4.65(2H, s), 7.40(1H, d, J=8Hz), 7.68(1H, d, J=8Hz), 9.92(1H, s).

## 【0090】

## 製造例14-3

後記製造例15-2と同様にして、3-クロロ-4-メチルベンズアルデヒド

(1. 40 g) とベンジルホスホン酸ジエチルエステル (2. 27 g) から (E) - 2 - クロロ - 4 - (2 - フェニルエテニル) トルエン (1. 55 g) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.38(3H, s), 7.00(1H, d, J=16Hz), 7.08(1H, d, J=16Hz), 7.18-7.53(8H).

### 【0091】

#### 製造例 14-4

前記製造例 2 と同様にして、(E) - 2 - クロロ - 4 - (2 - フェニルエテニル) トルエン (1. 35 g) から (E) - 2 - クロロ - 4 - (2 - フェニルエテニル) ベンジルブロミド (309 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 4.61(2H, s), 7.01(1H, d, J=16Hz), 7.14(1H, d, J=16Hz), 7.24-7.57(8H).

---

### 【0092】

#### 製造例 15-1

5 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 4 - カルボキシアルデヒド (433 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (4. 3 ml) 溶液に、氷冷下で粉末炭酸カリウム (616 mg) および 2 - クロロ - 4 - ヨードベンジルブロミド (1. 2 当量) を加え室温で 2. 5 時間攪拌した。この反応混合物に水、飽和食塩水を加え生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をまとめて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1) で精製して 4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ヨードベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - カルボキシアルデヒド (1. 01 g) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.33(3H, s), 5.56(2H, s), 6.21(1H, d, J=8Hz), 7.50(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.78(1H, d, J=2Hz), 9.75(1H, s).

Mass(ESI) : m/e 395(M+H)+.

### 【0093】

#### 製造例 15-2

4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - ヨードベンジル) - 2 - メチルイミダゾ

ールー5-カルボキシアルデヒド(1.01g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸メチル(1.27g)を加え4時間加熱還流した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製して(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル(974mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.33(3H, s), 3.75(3H, s), 5.15(2H, s), 6.17(1H, d, J=8Hz), 6.49(1H, d, J=16Hz), 7.28(1H, d, J=16Hz), 7.53(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.81(1H, d, J=2Hz).

Mass(ESI) : m/e 451(M+H)+.

#### 【0094】

#### 製造例15-3

窒素雰囲気下でテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(8.9mg)、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル(350mg)、2-フリルボロン酸(135mg)、粉末炭酸カリウム(321mg)、N,N-ジメチルホルムアミド(3.5ml)の混合物を80°Cで4時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、水を加え、沈殿を濾取した。この沈殿をクロロホルムに溶かし、飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル=10/1)で精製して(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル(336mg)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.36(3H, s), 3.74(3H, s), 5.22(2H, s), 6.44-6.50(2H, m), 6.50(1H, d, J=16Hz), 6.68(1H, d, J=3Hz), 7.34(1H, d, J=16Hz), 7.43-7.50(2H, m), 7.76(1H, d, J=2Hz).

Mass(ESI) : m/e 391(M+H)+.

#### 【0095】

## 製造例15-4

(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル(319mg)の1,4-ジオキサン(1.6ml)懸濁液に1N水酸化ナトリウム水溶液(1.2ml)を加え50°Cで1時間攪拌した。反応混合物を氷冷した後、1N塩酸(1.2ml)を滴下して中和し、生成物をクロロホルム-メタノール(4/1)で3回抽出した。有機層をまとめて飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(310mg)を灰白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)$  : 2.34(3H, s), 5.41(2H, s), 6.26(1H, d, J=16Hz), 6.58(1H, d, J=8Hz), 6.62(1H, dd, J=3 and 2Hz), 7.09(1H, d, J=3Hz), 7.22(1H, d, J=16Hz), 7.62(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.79(1H, d, J=2Hz), 7.88(1H, d, J=2Hz).

Mass(ESI) : m/e 375(M-H)-.

## 【0096】

## 製造例16-1

前記製造例15-3と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエ斯特ル(360mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-チエニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエ斯特ルを黄色油状物(331mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.36(3H, s), 3.74(3H, s), 5.23(2H, s), 6.47(1H, d, J=8Hz), 6.51(1H, d, J=16Hz), 7.07-7.11(1H, m), 7.29-7.38(3H, m), 7.41(1H, d, J=2, 8Hz), 7.69(1H, d, J=2Hz).

Mass(ESI) : m/z 407(M+1).

## 【0097】

## 製造例16-2

前記製造例15-4と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-チエニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエ斯特ル(360mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-チエニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエ斯特ルを黄色油状物(331mg)として得た。

ロロ-4-(2-チエニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル(281mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-チエニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸を薄黄色結晶(231mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 2.34(3H, s), 5.42(2H, s), 6.27(1H, d, J=16Hz), 6.55(1H, d, J=8Hz), 7.12-7.19(1H, m), 7.25(1H, d, J=16Hz), 7.52-7.62(3H, m), 7.87(1H, d, J=2Hz).

Mass(ESI) : m/z 391(M-1).

### 【0098】

#### 製造例 17-1

(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル(360mg)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I-I)(28mg)、ヨウ化銅(7.6mg)の混合物に、窒素気流中、フェニルアセチレン(326mg)のジイソプロピルアミン(20mL)溶液を加え、5時間加熱還流した。反応液を放冷後、水を加えクロロホルムで二回抽出し、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を濃縮して得られた粗生成物を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル10g)に付し、ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1-1の溶出画分から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステルを褐色アモルファス(331mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.35(3H, s), 3.75(3H, s), 5.23(2H, s), 6.45(1H, d, J=8Hz), 6.50(1H, d, J=16Hz), 7.27-7.40(5H, m), 7.48-7.56(2H, m), 7.63(1H, s).

Mass(ESI) : m/z 425(M+1).

### 【0099】

#### 製造例 17-2

前記製造例15-4と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル(413mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸を薄黄土色結晶(283mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.36(3H, s), 5.23(2H, s), 6.45(1H, d, J=8Hz), 6.48(1H, d, J=16Hz), 7.32-7.41(5H, m), 7.48-7.55(2H, m), 7.64(1H, d, J=2Hz).

Mass(ESI) : m/z 409(M-1).

### [0100]

#### 製造例18-1

前記製造例15-1と同様にして、4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(200mg)と4-ブロモ-2-クロロ-1-( $\alpha$ -タヌスルホニルオキシ)メチルベンゼン(456mg)から、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(430mg)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.33(3H, s), 5.56(2H, s), 6.38(1H, d, J=8Hz), 7.31(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.60(1H, d, J=2Hz), 9.75(1H, s).

### [0101]

#### 製造例18-2

前記製造例15-2と同様にして、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(394mg)とトリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル(606mg)から、(E)-3-(1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸メチルエステル(372mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.33(3H, s), 3.75(3H, s), 5.16(2H, s), 6.33(1H, d, J=8Hz), 6.50(1H, d, J=15Hz), 7.26(1H, d, J=2Hz), 7.34(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.63(1H, d, J=2Hz).

## 【0102】

## 製造例18-3

前記製造例15-4と同様にして、(E)-3-(1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル(355mg)から、(E)-3-(1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(338mg)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 2.31(3H, s), 5.38(2H, s), 6.26(1H, d, J=15Hz), 6.45(1H, d, J=8Hz), 7.21(1H, d, J=15Hz), 7.53(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.87(1H, d, J=2Hz).

## 【0103】

## 製造例19-1

前記製造例15-1と同様にして、5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド(600mg)と2-クロロ-4-フェニルベンジルブロミド(1.4g)から4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(1.23g)を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.36(3H, s), 5.67(2H, s), 6.56(1H, d, J=8Hz), 7.35-7.55(6H), 7.65(1H, s), 9.80(1H, s).

## 【0104】

## 製造例19-2

前記製造例15-2と同様にして、4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(1.23g)から(E)-3-[4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル]-2-プロパン酸メチルエステル(1.13g)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.37(3H, s), 3.74(3H, s), 5.25(2H, s), 6.46-6.57(2H), 7.30-7.55(7H), 7.68(1H, s).

## 【0105】

## 製造例19-3

前記製造例15-4と同様にして、(E)-3-[4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル]-2-プロペン酸メチルエステル(1.35g)から(E)-3-[4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル]-2-プロペン酸(1.18g)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 2.35(3H, s), 5.45(2H, s), 6.30(1H, d, J=16Hz), 6.58(1H, d, J=8Hz), 7.25(1H, d, J=16Hz), 7.36-7.52(3H), 7.62(1H, d, J=8Hz), 7.69(2H, d, J=8Hz), 7.86(1H, s).

## 【0106】

## 製造例20-1

前記製造例15-1と同様にして、4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(200mg)と2-クロロ-4-(1-プロポキシ)ベンジルブロミド(474mg)から、4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-プロポキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(376mg)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.02(3H, t, J=7Hz), 1.73-1.85(2H, m), 2.32(3H, s), 3.87(2H, t, J=7Hz), 5.57(2H, s), 6.46(1H, d, J=8Hz), 6.70(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.96(1H, d, J=2Hz), 9.77(1H, s).

## 【0107】

## 製造例20-2

前記製造例15-2と同様にして、4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-プロポキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(356mg)とトリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル(546mg)から、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-プロポキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエster(348mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.02(3H, t, J=7Hz), 1.74-1.85(2H, m), 2.34(3H, s), 3.75(3H, s), 3.89(2H, t, J=7Hz), 5.15(2H, s), 6.37(1H, d, J=8Hz), 6.49(1H,

d, J=15Hz), 6.71(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.99(1H, d, J=2Hz), 7.34(1H, d, J=15Hz).

## 【0108】

## 製造例20-3

前記製造例15-4と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-プロポキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸メチルエステル(332mg)から、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-プロポキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸(305mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 0.95(3H, t, J=7Hz), 1.64-1.75(2H, m), 2.32(3H, s), 3.92(2H, t, J=7Hz), 5.31(2H, s), 6.25(1H, d, J=15Hz), 6.44(1H, d, J=8Hz), 6.88(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.13(1H, d, J=2Hz), 7.23(1H, d, J=15Hz).

## 【0109】

## 製造例21-1

前記製造例15-1と同様にして、5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド(200mg)と2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジルブロミド(378mg)から4-クロロ-1-[2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル]-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(460mg)を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.93(3H, t, J=6Hz), 1.40(4H, m), 1.76(2H, m), 2.32(3H, s), 3.90(2H, t, J=6Hz), 5.57(2H, s), 6.45(1H, d, J=8Hz), 6.70(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.95(1H, d, J=2Hz), 9.76(1H, s).

## 【0110】

## 製造例21-2

前記製造例15-2と同様にして、4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(439mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸メチルエステルを乳白色固体(427mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.93(3H, t, J=7Hz), 1.32-1.49(4H, m), 1.71-1.83(2H, m), 2.34(3H, s), 3.75(3H, s), 3.92(2H, t, J=7Hz), 5.15(2H, s), 6.37(1H, d, J=8Hz), 6.49(1H, d, J=16Hz), 6.70(1H, dd, J=2, 8Hz), 6.99(1H, d, J=2Hz), 7.34(1H, d, J=16Hz).

Mass(ESI) : m/z 411(M+1).

### 【0111】

#### 製造例21-3

前記製造例15-4と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル(403mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸を薄黄色結晶(370mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.92(3H, t, J=7Hz), 1.30-1.50(4H, m), 1.70-1.83(2H, m), 2.36(3H, s), 3.92(2H, t, J=7Hz), 5.16(2H, s), 6.38(1H, d, J=8Hz), 6.47(1H, d, J=16Hz), 6.71(1H, dd, J=2, 8Hz), 6.99(1H, d, J=2Hz), 7.40(1H, d, J=16Hz).

Mass(ESI) : m/z 395(M-1).

### 【0112】

#### 製造例22-1

前記製造例15-1と同様にして、5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド(300mg)と2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジルブロミド(764mg)から4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(608mg)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.22-1.92(8H, m), 2.32(3H, s), 2.33(1H, sept, J=7Hz), 3.78(2H, d, J=7Hz), 5.57(2H, s), 6.45(1H, d, J=8Hz), 6.70(1H, dd, J=9 and 2Hz), 6.96(1H, d, J=2Hz), 9.77(1H, s).

Mass(ESI) : m/e 367(M+H)+.

## 【0113】

## 製造例22-2

前記製造例15-2と同様にして、4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((シクロペンチル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(577mg)と(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸メチル(788mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((シクロペンチル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸メチルエステル(563mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.24-1.92(8H, m), 2.34(3H, s), 2.34(1H, sept,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.74(3H, s), 3.79(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.15(2H, s), 6.37(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.49(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 6.71(1H, dd,  $J=8$  and  $3\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.34(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ )。

Mass(ESI) :  $m/e$  423(M+H)+.

## 【0114】

## 製造例22-3

前記製造例15-4と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((シクロペンチル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸メチルエステル(535mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((シクロペンチル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸(532mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.23-1.92(8H, m), 2.33(1H, sept,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.35(3H, s), 3.79(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.15(2H, s), 6.37(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.46(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 6.71(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.40(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ )。

Mass(ESI) :  $m/e$  407(M-H)-.

## 【0115】

## 製造例23-1

前記製造例15-1と同様にして、5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド(200mg)と2-クロロ-4-((シクロヘキシリ

) メチルオキシ) ベンジルブロミド (659mg) から 4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒドを黄色油状物 (410mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.95-1.10(2H, m), 1.15-1.39(4H, m), 1.62-1.89(5H, m), 2.32(3H, s), 3.70(2H, d, J=7Hz), 5.57(2H, s), 6.45(1H, d, J=8Hz), 6.69(1H, dd, J=2, 8Hz), 6.95(1H, d, J=2Hz), 9.76(1H, s).

Mass(ESI) : m/z 381(M+1).

### 【0116】

#### 製造例23-2

前記製造例15-2と同様にして、4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド (405mg) から (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-プロパン酸メチルエステルを黄色油状物 (419mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.95-1.11(2H, m), 1.15-1.38(4H, m), 1.63-1.89(5H, m), 2.34(3H, s), 3.71(2H, d, J=7Hz), 3.74(3H, s), 5.15(2H, s), 6.36(1H, d, J=8Hz), 6.49(1H, d, J=16Hz), 6.70(1H, dd, J=2, 8Hz), 6.98(1H, d, J=2Hz), 7.34(1H, d, J=16Hz).

Mass(ESI) : m/z 437(M+1).

### 【0117】

#### 製造例23-3

前記製造例15-4と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-プロパン酸メチルエステル (418mg) から (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-プロパン酸を薄黄色結晶 (375mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.95-1.10(2H, m), 1.15-1.38(4H, m), 1.64-1.89(5H, m),

2.35(3H, s), 3.71(2H, d, J=7Hz), 5.16(2H, s), 6.33(1H, d, J=8Hz), 6.46(1H, d, J=16Hz), 6.70(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.00(1H, d, J=2Hz), 7.40(1H, d, J=16Hz).

Mass(ESI) : m/z 421(M-1).

### 【0118】

#### 製造例24-1

前記製造例15-1と同様にして、5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド(200mg)と4-ベンジルオキシ-2-クロロ-ベンジルクロリド(480mg)から1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒドを黄色油状物(410mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.32(3H, s), 5.02(2H, s), 5.57(2H, s), 6.47(1H, d, J=8Hz), 6.78(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.05(1H, d, J=2Hz), 7.30-7.45(5H, m), 9.76(1H, s).

Mass(ESI) : m/z 375(M+1).

### 【0119】

#### 製造例24-2

前記製造例15-2と同様にして、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(389mg)から(E)-3-(1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステルを無色油状物(384mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.33(3H, s), 3.75(3H, s), 5.03(2H, s), 5.15(2H, s), 6.38(1H, d, J=8Hz), 6.50(1H, d, J=16Hz), 6.79(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.08(1H, d, J=2Hz), 7.33(1H, d, J=16Hz), 7.31-7.43(5H, m).

Mass(ESI) : m/z 431(M+1).

### 【0120】

#### 製造例24-3

前記製造例15-4と同様にして、(E)-3-(1-(4-ベンジルオキシ

-2-クロロベンジル) -4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル) -2-プロペン酸メチルエステル(375mg)から(E)-3-(1-(4-ベニジルオキシ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸を黄色結晶(296mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.35(3H, s), 5.03(2H, s), 5.16(2H, s), 6.40(1H, d, J=8Hz), 6.47(1H, d, J=16Hz), 6.80(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.09(1H, d, J=2Hz), 7.30-7.45(6H, m).

Mass(ESI) : m/z 415(M-1).

### 【0121】

#### 製造例25-1

前記製造例15-1と同様にして、5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド(200mg)と2-クロロ-1-(メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-(メチルチオ)ベンゼン(379mg)から4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒドを無色油状物(344mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.32(3H, s), 2.46(3H, s), 5.58(2H, s), 6.43(1H, d, J=8Hz), 7.03(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.26(1H, overlapped with CDCl<sub>3</sub>), 9.76(1H, s).

Mass(ESI) : m/z 315(M+1).

### 【0122】

#### 製造例25-2

前記製造例15-2と同様にして、4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(336mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステルを黄色油状物(384mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.34(3H, s), 2.47(3H, s), 3.75(3H, s), 5.17(2H, s), 6.36(1H, d, J=8Hz), 6.49(1H, d, J=16Hz), 7.04(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.30(1H, d, J=2Hz), 7.32(1H, d, J=16Hz).

Mass(ESI) : m/z 371(M+1).

### 【0123】

#### 製造例25-3

前記製造例15-4と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル(374mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸を薄黄色結晶(305mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.35(3H, s), 2.47(3H, s), 5.18(2H, s), 6.38(1H, d, J=8Hz), 6.47(1H, d, J=16Hz), 7.05(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.30(1H, d, J=2Hz), 7.37(1H, d, J=16Hz).

Mass(ESI) : m/z 357(M+1).

---

### 【0124】

#### 製造例26-1

前記製造例15-1と同様にして、5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド(100mg)と2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド(378mg)から4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(189mg)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.35(3H, s), 5.65(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.45(1H, d, J=8Hz), 7.71(1H, s), 9.76(1H, s).

Mass(ESI) : m/e 337(M+).

### 【0125】

#### 製造例26-2

前記製造例15-2と同様にして、4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(185mg)から(E)-3-[4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル]-2-プロペン酸エチルエステル(207mg)を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.30(3H, t, J=6Hz), 2.35(3H, s), 4.20(2H, q, J=6Hz), 5.36(2H, s), 6.54(1H, d, J=16Hz), 6.59(1H, d, J=8Hz), 7.26(1H, d, J=16Hz), 7.48(1H, d, J=8Hz), 7.75(1H, s).

Mass(ESI) : m/e 408(M+H)+.

### 【0126】

#### 製造例26-3

前記製造例15-4と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸エチルエステル(203mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸を無色結晶(144mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.36(3H, s), 5.26(2H, s), 6.49(1H, d, J=16Hz), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.33(1H, d, J=16Hz), 7.49(1H, d, J=8Hz), 7.75(1H, s).

Mass(ESI) : m/z 379(M+1).

### 【0127】

#### 製造例27-1

前記製造例15-1と同様にして、5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド(216mg)と2-クロロ-1-(メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-(フェノキシメチル)ベンゼン(605mg)から4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(482mg)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.33(3H, s), 5.01(2H, s), 5.63(2H, s), 6.51(1H, d, J=8Hz), 6.90-7.03(3H, m), 7.20-7.35(3H, m), 7.53(1H, d, J=2Hz), 9.77(1H, s)

Mass(ESI) : m/e 375(M+H)+.

### 【0128】

#### 製造例27-2

前記製造例15-2と同様にして、4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(475mg)と(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸メチル(623mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸メチルエステル(413mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.34(3H, s), 3.74(3H, s), 5.03(2H, s), 5.22(2H, s), 6.47(1H, d, J=8Hz), 6.50(1H, d, J=16Hz), 6.91-7.04(3H, m), 7.21-7.34(3H, m), 7.22(1H, d, J=16Hz), 7.57(1H, d, J=2Hz).

Mass(ESI) : m/e 431(M+H)+.

### 【0129】

#### 製造例27-3

前記製造例15-4と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸メチルエステル(404mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸(391mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.34(3H, s), 5.01(2H, s), 5.21(2H, s), 6.46(1H, d, J=16Hz), 6.47(1H, d, J=9Hz), 6.89-7.02(3H, m), 7.20-7.34(3H, m), 7.34(1H, d, J=16Hz), 7.55(1H, d, J=2Hz).

Mass(ESI) : m/e 415(M-H)-.

### 【0130】

#### 製造例28-1

前記製造例15-1と同様にして、4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(200mg)と2-クロロ-1-(メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-ニトロベンゼン(404mg)から、4-クロロ-1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(304mg)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.37(3H, s), 5.67(2H, s), 6.67(1H, d, J=8Hz), 8.06(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.34(1H, d, J=2Hz), 9.75(1H, s).

## 【0131】

## 製造例28-2

前記製造例15-2と同様にして、4-クロロ-1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(285mg)とトリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル(546mg)から、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル(297mg)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.35(3H, s), 3.74(3H, s), 5.29(2H, s), 6.52(1H, d, J=15Hz), 6.65(1H, d, J=8Hz), 7.27(1H, d, J=2Hz), 8.08(1H, d, J=8, 2Hz), 8.36(1H, d, J=2Hz).

## 【0132】

## 製造例28-3

前記製造例15-4と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル(275mg)から、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(233mg)を淡橙色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 2.32(3H, s), 5.56(2H, s), 6.28(1H, d, J=15Hz), 6.77(1H, d, J=8Hz), 7.22(1H, d, J=15Hz), 8.16(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.41(1H, d, J=2Hz).

## 【0133】

## 製造例29-1

前記製造例15-1と同様にして、5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルボキシアルデヒド(209mg)と(E)-2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジルブロミド(489mg)から(E)-4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾ

ールー5-カルボキシアルデヒドを橙色結晶(471mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.34(3H, s), 5.64(2H, s), 6.50(1H, d, J=8Hz), 6.99(1H, d, J=16Hz), 7.10(1H, d, J=16Hz), 7.25-7.42(4H, m), 7.50(2H, d, J=8Hz), 7.58(2H, s), 9.78(1H, s).

Mass(ESI) : m/z 371(M+1).

### 【0134】

#### 製造例29-2

前記製造例15-2と同様にして、(E)-4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(390mg)から(2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(E)-2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸メチルエステルを黄色アモルファス(433mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.36(3H, s), 3.74(3H, s), 5.22(2H, s), 6.45(1H, d, J=8Hz), 6.51(1H, d, J=16Hz), 6.99(1H, d, J=16Hz), 7.12(1H, d, J=16Hz), 7.26-7.41(5H, m), 7.50(2H, d, J=8Hz), 7.60(1H, s).

Mass(ESI) : m/z 427(M+1).

### 【0135】

#### 製造例29-3

前記製造例15-4と同様にして、(2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(E)-2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸メチルエステル(418mg)から(2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(E)-2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸を無色結晶(326mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 2.34(3H, s), 5.41(2H, s), 6.26(1H, d, J=16Hz), 6.53(1H, d, J=8Hz), 7.18-7.44(6H, m), 7.51(1H, d, J=8Hz), 7.60(2H, d, J=8Hz), 7.84(1H, s).

### 【0136】

## 製造例30-1

前記製造例15-1と同様にして、4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(200mg)と1-ブロモ-2-(ブロモメチル)ナフタレン(457mg)から、1-(1-ブロモ-2-ナフチル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(379mg)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.32(3H, s), 5.88(2H, s), 6.58(1H, d, J=8Hz), 7.56(1H, t, J=8Hz), 7.65(1H, t, J=8Hz), 7.73(1H, d, J=8Hz), 7.82(1H, d, J=8Hz), 8.35(1H, d, J=8Hz), 9.82(1H, s).

## 【0137】

## 製造例30-2

前記製造例15-2と同様にして、1-(1-ブロモ-2-ナフチル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド(386mg)とトリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル(603mg)から、(E)-3-(1-(1-ブロモ-2-ナフチル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル(413mg)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.36(3H, s), 3.70(3H, s), 5.44(2H, s), 6.50(1H, d, J=8Hz), 6.53(1H, d, J=2Hz), 7.37(1H, d, J=15Hz), 7.57(1H, t, J=8Hz), 7.67(1H, t, J=8Hz), 7.75(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz), 8.35(1H, d, J=8Hz)

## 【0138】

## 製造例30-3

前記製造例15-4と同様にして、(E)-3-(1-(1-ブロモ-2-ナフチル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル(393mg)から、(E)-3-(1-(1-ブロモ-2-ナフチル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(389mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 2.37(3H, s), 5.61(2H, s), 6.24(1H, d, J=15Hz), 6.58(

1H, d, J=8Hz), 7.24(1H, d, J=15Hz), 7.65(1H, t, J=8Hz), 7.76(1H, t, J=8Hz), 7.97(2H, t, J=8Hz), 8.29(1H, d, J=8Hz).

## 【0139】

## 実施例1

(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(155mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.8ml)懸濁液に、室温で1,1'-カルボニルジイミダゾール(101mg)を加え1時間攪拌した。ここに(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(106mg)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(96mg)を加え50°Cで5時間攪拌した。反応混合物を氷冷した後、1N塩酸(1.7ml)を滴下して中和し、さらに水(4ml)を加えて析出した沈殿を濾取した。この粗生成物をアセトナー水から再結晶して

~~(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロペン酸アミド(152mg)~~

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.34(3H, s), 2.40(3H, s), 5.17(2H, s), 6.38(1H, d, J=8Hz), 6.49(1H, dd, J=3 and 2Hz), 6.53(1H, d, J=16Hz), 6.68(1H, d, J=3Hz), 7.31(2H, d, J=8Hz), 7.35(1H, d, J=16Hz), 7.43(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.49(1H, d, J=2Hz), 7.74(1H, d, J=2Hz), 7.92(2H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 528(M-H)-.

m.p. 242-243°C.

## 【0140】

## 実施例2

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(148mg)と(E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(108mg)から(2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロペン酸アミド(159mg)を淡

黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 2.31(3H, s), 5.39(2H, s), 6.55(1H, d, J=8Hz), 6.61(1H, dd, J=3 and 2Hz), 6.69(1H, d, J=16Hz), 7.06(1H, d, J=3Hz), 7.26(1H, d, J=16Hz), 7.35-7.50(4H, m), 7.56(1H, d, J=16Hz), 7.59(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.67-7.77(2H, m), 7.78(1H, d, J=2Hz), 7.86(1H, d, J=2Hz), 12.07(1H, br s).

Mass(ESI) : m/e 540(M-H)-.

m.p. 227-228°C.

#### 【0141】

##### 実施例3

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-チエニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(100mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(65mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-チエニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロペン酸アミドを無色結晶(80mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.34(3H, s), 2.40(3H, s), 5.16(2H, s), 6.37(1H, d, J=8Hz), 6.54(1H, d, J=16Hz), 7.06-7.11(1H, m), 7.26-7.40(6H, m), 7.65(1H, d, J=2Hz), 7.92(2H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 544(M-1).

m.p. 235-237°C.

#### 【0142】

##### 実施例4

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-チエニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(100mg)と(E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(70mg)から(2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(2-チエニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロペン酸アミドを無色結晶(10

5 mg) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.32(3H, s), 5.39(2H, s), 6.52(1H, d, J=8Hz), 6.69(1H, d, J=16Hz), 7.11-7.17(1H, m), 7.26(1H, d, J=16Hz), 7.36-7.49(4H, m), 7.50-7.63(4H, m), 7.72(2H, dd, J=2, 8Hz), 7.84(1H, d, J=2Hz).

Mass(ESI) : m/z 556(M-1).

m.p. 246-248°C.

### 【0143】

#### 実施例5

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(130mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(81mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロパン酸アミドを薄黄色結晶(123mg)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.32(3H, s), 2.41(3H, s), 5.17(2H, s), 6.34(1H, d, J=8Hz), 6.56(1H, d, J=16Hz), 7.27-7.40(7H, m), 7.48-7.55(2H, m), 7.60(1H, d, J=2Hz), 7.93(2H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 562(M-1).

m.p. 239-241°C.

### 【0144】

#### 実施例6

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸(130mg)と(E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(87mg)から(2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(E-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロパン酸アミドを薄黄土色結晶(101mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.34(3H, s), 5.20(2H, s), 6.39(1H, d, J=8Hz), 6.61(1H, d, J=16Hz), 7.05(1H, d, J=16Hz), 7.30(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.33-7.44(7H, m), 7.46-7.55(4H, m), 7.60(1H, d, J=2Hz), 7.71(1H, d, J=16Hz).

Mass(ESI) : m/z 574(M-1).

m.p. 220-222°C.

### 【0145】

#### 実施例7

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸(150mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(99mg)から、(E)-3-(1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロパン酸アミド(162mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.31(3H, s), 2.43(3H, s), 5.10(2H, s), 6.23(1H, d, J=8Hz), 6.58(1H, d, J=15Hz), 7.25-7.33(4H, m), 7.58(1H, d, J=2Hz), 7.92(2H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 542(M-H)-.

m.p. 233-235°C.

### 【0146】

#### 実施例8

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸(168mg)と(E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(118mg)から、(2E)-3-(1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロパン酸アミド(172mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD})$  : 2.32(3H, s), 5.15(2H, s), 6.28(1H, d, J=8Hz), 6.70(1H, d, J=15Hz), 7.08(1H, d, J=15Hz), 7.31-7.42(5H, m), 7.49-7.53(2H,

, m), 7.62(1H, d, J=2Hz), 7.69(1H, d, J=15Hz).

Mass(ESI) : m/z 554(M-H)-.

m.p. 250-251°C.

### 【0147】

#### 実施例9

前記実施例1と同様にして、(E)-3-[4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル]-2-プロペン酸(150mg)から(E)-3-[4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル]-N-(1-ペンタンスルホニル)-2-プロペン酸アミド(134mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.87(3H, t, J=8Hz), 1.24-1.45(4H, m), 1.75-1.89(2H, m), 2.40(3H, s), 3.38-3.47(2H, m), 5.26(2H, s), 6.50(1H, d, J=8Hz), 6.57(1H, d, J=15Hz), 7.35-7.58(7H, m), 7.68(1H, d, J=2Hz), 8.18(1H, br s).

Mass(ESI) : m/z 520(M+1).

m.p. 203-204°C.

### 【0148】

#### 実施例10

前記実施例1と同様にして、(E)-3-[4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル]-2-プロペン酸(150mg)から(E)-N-ベンゼンズルホニル-3-[4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル]-2-プロペン酸アミド(141mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.36(3H, s), 5.20(2H, s), 6.43(1H, d, J=8Hz), 6.57(1H, d, J=15Hz), 7.31-7.55(9H, m), 7.59(1H, d, J=8Hz), 7.64(1H, d, J=2Hz), 8.05(2H, d, J=8Hz), 8.54(1H, br s).

Mass(ESI) : m/z 526(M+1).

m.p. 245-247°C.

### 【0149】

#### 実施例11

前記実施例1と同様にして、(E)-3-[4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル]-2-プロペン酸(150mg)から(E)-3-[4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル]-N-(4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロペン酸アミド(137mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.35(3H, s), 2.40(3H, s), 5.19(2H, s), 6.43(1H, d, J=8Hz), 6.57(1H, d, J=15Hz), 7.24-7.55(8H, m), 7.65(1H, d, J=1Hz), 7.92(2H, d, J=8Hz), 8.41(1H, br s).

Mass(ESI) : m/z 540(M+1).

m.p. 229-232°C.

### 【0150】

#### 実施例12

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(150mg)と(E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(106mg)から、(2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロペン酸アミド(132mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.37(3H, s), 5.22(2H, s), 6.47(1H, d, J=8Hz), 6.57(1H, d, J=15Hz), 7.03(1H, d, J=15Hz), 7.37-7.54(12H, m), 7.65(1H, s), 7.71(1H, d, J=15Hz).

Mass(ESI) : m/z 554(M+H)+.

m.p. 240-241°C.

### 【0151】

#### 実施例13

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン

酸(150mg)と5-クロロチオフェン-2-スルホンアミド(115mg)から、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(5-クロロ-2-チエニル)スルホニル-2-プロペン酸アミド(126mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.37(3H, s), 5.21(2H, s), 6.46(1H, d, J=8Hz), 6.60(1H, d, J=15Hz), 6.90(1H, d, J=4Hz), 7.37-7.53(7H, m), 7.64-7.66(2H, m).

Mass(ESI) : m/z 566(M+H)+.

m.p. 229-233°C.

### 【0152】

#### 実施例14

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(150mg)と5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミド(141mg)から、(E)-N-(5-ブロモ-2-チエニル)スルホニル-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸アミド(155mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.37(3H, s), 5.21(2H, s), 6.46(1H, d, J=8Hz), 6.59(1H, d, J=15Hz), 7.04(1H, d, J=4Hz), 7.36-7.55(7H, m), 7.61(1H, d, J=4Hz), 7.66(1H, d, J=2Hz).

Mass(ESI) : m/z 612(M+H)+.

m.p. 234-235°C.

### 【0153】

#### 実施例15

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-プロポキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(145mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(96mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-プロポキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼン)スルホニル-2-プロペン酸アミド(155mg)を無色結晶として得

た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$ ) : 1.02(3H, t, J=7Hz), 1.73-1.85(2H, m), 2.30(3H, s), 2.41(3H, s), 3.88(2H, t, J=7Hz), 5.10(2H, s), 6.27(1H, d, J=8Hz), 6.64(1H, d, J=15Hz), 6.68(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.97(1H, d, J=2Hz), 7.27-7.33(3H, m), 7.92(2H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 520(M-H)-.

m.p. 226-228°C.

### 【0154】

#### 実施例16

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-プロポキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(143mg)と(E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(106mg)から、(2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-プロポキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロパン酸アミド(164mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$ ) : 1.02(3H, t, J=7Hz), 1.73-1.85(2H, m), 2.32(3H, s), 3.88(2H, t, J=7Hz), 5.15(2H, s), 6.33(1H, d, J=8Hz), 6.69(1H, d, J=15Hz), 6.70(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.98(1H, d, J=2Hz), 7.09(1H, d, J=15Hz), 7.35-7.42(4H, m), 7.50-7.54(2H, m), 7.68(1H, d, J=15Hz).

Mass(ESI) : m/z 532(M-H)-.

m.p. 199-201°C.

### 【0155】

#### 実施例17

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸(100mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(65mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メ

チルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミドを無色結晶 (60mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.93(3H, t, J=7Hz), 1.30-1.50(4H, m), 1.70-1.84(2H, m), 2.32(3H, s), 2.42(3H, s), 3.90(2H, t, J=7Hz), 5.09(2H, s), 6.27(1H, d, J=8Hz), 6.53(1H, d, J=16Hz), 6.67(1H, dd, J=2, 8Hz), 6.96(1H, d, J=2Hz), 7.28-7.39(3H, m), 7.93(2H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 548(M-1).

m.p. 195-197°C.

### 【0156】

#### 実施例18

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(100mg)と(E)-(2-フェニルエテン)スルホニアミド(69mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロペン酸アミドを無色結晶(84mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.92(3H, t, J=7Hz), 1.30-1.49(4H, m), 1.69-1.72(2H, m), 2.34(3H, s), 3.90(2H, t, J=7Hz), 5.13(2H, s), 6.32(1H, d, J=8Hz), 6.56(1H, d, J=16Hz), 6.68(1H, dd, J=2, 8Hz), 6.96(1H, d, J=2Hz), 7.06(1H, d, J=16Hz), 7.35-7.56(6H, m), 7.72(1H, d, J=16Hz).

Mass(ESI) : m/z 560(M-1).

m.p. 196-199°C.

### 【0157】

#### 実施例19

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロペンチル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(164mg)と1-ペンタンスルホニアミド(90mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(シクロ

（ペンチル）メチルオキシ）ベンジル）-2-メチルイミダゾール-5-イル）-N-（1-ペンタンスルホニル）-2-プロペン酸アミド（8.2mg）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.90(3H, t, J=7Hz), 1.25-1.92(14H, m), 2.34(1H, sept, J=7Hz), 2.37(3H, s), 3.38-3.50(2H, m), 3.80(2H, d, J=7Hz), 5.16(2H, s), 6.34(1H, d, J=8Hz), 6.51(1H, d, J=15Hz), 6.72(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.00(1H, d, J=2Hz), 7.44(1H, d, J=16Hz).

Mass(ESI) : m/e 540(M-H)-.

m.p. 177-178°C.

### 【0158】

#### 実施例20

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((シクロペンチル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(1.63mg)と(4-メチルベンゼン)スルホニアミド(1.06mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((シクロペンチル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロペン酸アミド(1.35mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.25-1.92(8H, m), 2.32(3H, s), 2.33(1H, sept, J=7Hz), 2.42(3H, s), 3.78(2H, d, J=7Hz), 5.09(2H, s), 6.27(1H, d, J=8Hz), 6.52(1H, d, J=16Hz), 6.68(1H, dd, J=8 and 2Hz), 6.97(1H, d, J=2Hz), 7.32(2H, d, J=8Hz), 7.34(1H, d, J=16Hz), 7.94(2H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 560(M-H)-.

m.p. 217-218°C.

### 【0159】

#### 実施例21

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((シクロペンチル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(1.64mg)と(E)-(2-フェニルエテン

) スルホンアミド (99 mg) から (2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロパン酸アミド (128 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.23-1.92(8H, m), 2.32(1H, sept,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.33(3H, s), 3.77(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.12(2H, s), 6.32(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.60(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 6.68(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 6.96(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.08(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.33-7.56(5H, m), 7.40(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) : m/e 572(M-H)-.

m.p. 200-201°C.

### 【0160】

#### 実施例22

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロパン酸 (85 mg) と (4-メチルベンゼン)スルホンアミド (52 mg) から (E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロパン酸アミドを無色結晶 (61 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.95-1.89(11H, m), 2.32(3H, s), 2.42(3H, s), 3.70(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.10(2H, s), 6.22(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.50(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 6.67(1H, dd,  $J=2$ ,  $8\text{Hz}$ ), 6.97(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.30-7.38(3H, m), 7.94(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) : m/z 574(M-1).

m.p. 214-216°C.

### 【0161】

#### 実施例23

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルイミダゾール

－5－イル)－2－プロペン酸(8.5mg)と(E)－(2－フェニルエテン)スルホンアミド(5.5mg)から(E)－3－(4－クロロ－1－(2－クロロ－4－((シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジル)－2－メチルイミダゾール－5－イル)－N－((E)－2－フェニルエテニル)スルホニル)－2－プロペン酸アミドを無色結晶(6.3mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.95–1.37(6H, m), 1.65–1.88(5H, m), 2.35(3H, s), 3.70(2H, d, J=7Hz), 5.13(2H, s), 6.31(1H, d, J=8Hz), 6.54(1H, d, J=16Hz), 6.68(1H, dd, J=2, 8Hz), 6.98(1H, d, J=2Hz), 7.06(1H, d, J=16Hz), 7.37–7.45(4H, m), 7.49–7.54(2H, m), 7.72(1H, d, J=16Hz).

Mass(ESI) : m/z 586(M-1).

m.p. 210–212°C.

### 【O 1 6 2】

#### 実施例2-4

前記実施例1と同様にして、(E)－3－(1－(4－ベンジルオキシ－2－クロロベンジル)－4－クロロ－2－メチルイミダゾール－5－イル)－2－プロペン酸(9.0mg)と(4－メチルベンゼン)スルホンアミド(5.5mg)から(E)－3－(1－(4－ベンジルオキシ－2－クロロベンジル)－4－クロロ－2－メチルイミダゾール－5－イル)－N－((4－メチルベンゼン)スルホニル)－2－プロペン酸アミドを無色結晶(8.3mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.32(3H, s), 2.42(3H, s), 5.03(2H, s), 5.10(2H, s), 6.29(1H, d, J=8Hz), 6.51(1H, d, J=16Hz), 6.75(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.06(1H, d, J=2Hz), 7.29–7.44(8H, m), 7.95(2H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 568(M-1).

m.p. 226–228°C.

### 【O 1 6 3】

#### 実施例2-5

前記実施例1と同様にして、(E)－3－(1－(4－ベンジルオキシ－2－クロロベンジル)－4－クロロ－2－メチルイミダゾール－5－イル)－2－プロペン酸(9.0mg)と(E)－(2－フェニルエテン)スルホンアミド(5.9

m g) から (2 E) - 3 - (1 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - クロロベンジル) - 4 - クロロ - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (( (E) - 2 - フエニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロパン酸アミドを無色結晶 (73 m g) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.34(3H, s), 5.02(2H, s), 5.14(2H, s), 6.34(1H, d, J=8 Hz), 6.56(1H, d, J=16Hz), 6.77(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.02-7.10(2H, m), 7.31-7.55(11H, m), 7.73(1H, d, J=16Hz).

Mass(ESI) : m/z 580(M-1).

m.p. 225-227°C.

### 【0164】

#### 実施例26

前記実施例1と同様にして、(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (メチルチオ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロパン酸 (90 m g) と (4 - メチルベンゼン) スルホンアミド (65 m g) から (E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (メチルチオ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - ((4 - メチルベンゼン) スルホニル) - 2 - プロパン酸アミドを無色結晶 (83 m g) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.32(3H, s), 2.42(3H, s), 2.47(3H, s), 5.11(2H, s), 6.26(1H, d, J=8Hz), 6.52(1H, d, J=16Hz), 7.00(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.26-7.36(4H, m), 7.94(2H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 508(M-1).

m.p. 228-230°C.

### 【0165】

#### 実施例27

前記実施例1と同様にして、(E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (メチルチオ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロパン酸 (90 m g) と (E) - (2 - フェニルエテン) スルホンアミド (69 m g) から (2 E) - 3 - (4 - クロロ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (メチルチオ) ベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (( (E) - 2 - フ

エニルエテニル) スルホニル) - 2 - プロペン酸アミドを無色結晶 (9.7 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.34(3H, s), 2.46(3H, s), 5.15(2H, s), 6.31(1H, d, J=8 Hz), 6.57(1H, d, J=16Hz), 7.00(1H, d, J=2Hz), 7.05(1H, d, J=16Hz), 7.29(1H, d, J=2Hz), 7.35-7.45(4H, m), 7.49-7.55(2H, m), 7.72(1H, d, J=16Hz).  
 Mass(ESI) : m/z 520(M-1).

m.p. 237-238°C.

### 【0166】

#### 実施例28

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(3.0 mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(2.0 mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロペン酸アミドを薄黄色結晶(1.4 mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.33(3H, s), 2.42(3H, s), 5.20(2H, s), 6.48(1H, d, J=8 Hz), 6.60(1H, d, J=16Hz), 7.23-7.35(3H, m), 7.44(1H, d, J=8Hz), 7.72(1H, s), 7.92(2H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 530(M-1).

m.p. 223-225°C.

### 【0167】

#### 実施例29

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(1.00 mg)と(E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(7.2 mg)から(2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロペン酸アミドを無

色結晶(90mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 2.30(3H, s), 5.48(2H, s), 6.63-6.75(2H, m), 7.24(1H, d, J=16Hz), 7.37-7.51(4H, m), 7.57(1H, d, J=16Hz), 7.66(1H, d, J=8Hz), 7.73(2H, d, J=8Hz), 7.99(1H, s).

Mass(ESI) : m/z 542(M-1).

m.p. 261-263°C.

### [0168]

#### 実施例30

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(191mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(118mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロペン酸アミド(207mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.32(3H, s), 2.42(3H, s), 5.02(2H, s), 5.16(2H, s), 6.38(1H, d, J=8Hz), 6.54(1H, d, J=15Hz), 6.89-7.04(3H, m), 7.18-7.38(6H, m), 7.54(1H, d, J=2Hz), 7.93(2H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 568(M-H)-.

m.p. 236-237°C.

### [0169]

#### 実施例31

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(189mg)と(E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(128mg)から(2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロペン酸アミド(219mg)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.30(3H, s), 5.07(2H, s), 5.39(2H, s), 6.50(1H, d, J=8Hz), 6.70(1H, d, J=16Hz), 6.88-7.02(3H, m), 7.22(1H, d, J=16Hz), 7.26-7.48(7H, m), 7.56(1H, d, J=16Hz), 7.62(1H, d, J=2Hz), 7.68-7.80(2H, m), 12.08(1H, br s).

Mass(ESI) : m/e 580(M-H)-.

m.p. 202-203°C.

### 【0170】

#### 実施例32

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(105mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(76mg)から、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロペン酸アミド(63mg)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) : 2.32(3H, s), 2.41(3H, s), 5.24(2H, s), 6.55(1H, d, J=8Hz), 6.68(1H, d, J=15Hz), 7.22(1H, d, J=15Hz), 7.30(2H, d, J=8Hz), 7.90(2H, d, J=8Hz), 8.03(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.33(1H, d, J=2Hz).

Mass(ESI) : m/z 507(M-H)-.

m.p. 241-243°C.

### 【0171】

#### 実施例33

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(105mg)と(E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(81mg)から、(2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロペン酸アミド(78mg)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) : 2.34(3H, s), 5.29(2H, s), 6.59(1H, d, J=8Hz),

6.73(1H, d, J=15Hz), 7.06(1H, d, J=15Hz), 7.30(1H, t, J=8Hz), 7.37-7.45(3H, m), 7.50-7.52(2H, m), 7.68(1H, d, J=15Hz), 8.05(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.34(1H, d, J=2Hz).

Mass(ESI) : m/z 519(M-H)-.

m.p. 199-201°C.

### 【0172】

#### 実施例34

前記実施例1と同様にして、(2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(150mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(93mg)から(2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロペン酸アミドを薄黄色結晶(81mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.33(3H, s), 2.39(3H, s), 5.15(2H, s), 6.35(1H, d, J=8Hz), 6.54(1H, d, J=16Hz), 6.97(1H, d, J=16Hz), 7.08(1H, d, J=16Hz), 7.21-7.41(7H, m), 7.50(2H, d, J=8Hz), 7.55(1H, d, J=2Hz), 7.92(1H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/z 564(M-1).

m.p. 237-239°C.

### 【0173】

#### 実施例35

前記実施例1と同様にして、(2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(150mg)と(E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(100mg)から(2E)-3-(4-クロロ-1-(2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロペン酸アミドを無色結晶(86mg)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.36(3H, s), 5.20(2H, s), 6.40(1H, d, J=8Hz), 6.58(1H, d, J=16Hz), 6.96(1H, d, J=16Hz), 7.04(1H, d, J=16Hz), 7.08(1H, d, J=16Hz), 7.26-7.54(12H, m), 7.58(1H, d, J=2Hz), 7.70(1H, d, J=16Hz).

Mass(ESI) : m/z 576(M-1).

m.p. 230-232°C.

### 【0174】

#### 実施例36

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(1-(1-ブロモ-2-ナフチル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(1.75mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(1.11mg)から、(E)-3-(1-(1-ブロモ-2-ナフチル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(4-メチルベンゼン)スルホニル)-2-プロペン酸アミド(1.82mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.30(3H, s), 2.38(3H, s), 5.33(2H, s), 6.42(1H, d, J=8Hz), 6.52(1H, d, J=15Hz), 7.23-7.26(2H, m), 7.37(1H, d, J=15Hz), 7.57(1H, t, J=8Hz), 7.65(1H, d, J=8Hz), 7.70(1H, d, J=8Hz), 7.80(1H, d, J=8Hz), 7.88(2H, d, J=8Hz), 8.31(1H, d, J=8Hz), 8.69(1H, br s).

Mass(ESI) : m/z 558(M-H)-.

m.p. 260-262°C.

### 【0175】

#### 実施例37

前記実施例1と同様にして、(E)-3-(1-(1-ブロモ-2-ナフチル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(1.75mg)と(E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(1.19mg)から、(2E)-3-(1-(1-ブロモ-2-ナフチル)-4-クロロ-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(((E)-2-フェニルエテニル)スルホニル)-2-プロペン酸アミド(1.88mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.33(3H, s), 5.59(2H, s), 6.56(1H, d, J=8Hz), 6.70(1H, d, J=15Hz), 7.27(1H, d, J=15Hz), 7.37-7.48(4H, m), 7.53(1H, d, J=15Hz)

), 7.64(1H, t, J=8Hz), 7.69-7.75(3H, m), 7.94(2H, t, J=8Hz), 8.26(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 570(M-H)-.

m.p. 264-265°C.

### 【0176】

#### 【発明の効果】

以上に述べた本発明のイミダゾール化合物およびそれらの医薬として許容される塩は、血糖降下活性に基づき、例えば、耐糖能障害、糖尿病（ⅠⅠ型糖尿病など）、糖尿病性合併症（例えば糖尿病性壞死、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など）、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全など）、高血糖症（例えば摂食障害などの異常糖代謝で特徴づけられるもの）、もしくは高血圧症、さらにはcGMP-PDE（特にPDE-V）阻害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用、アレルギー抑制作用などに基づき、狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症など）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスボリンなどにより誘発された腎臓病など）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮性動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、縁内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど）、腎炎、癌悪液質、もしくはPTCA後の再狭窄、脾炎、悪液質（例えば、癌・結核・内分泌性疾患およびエイズなどの慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振などによる進行性の体重減少）などの予防・治療剤として用いられる医薬製剤として有用である。

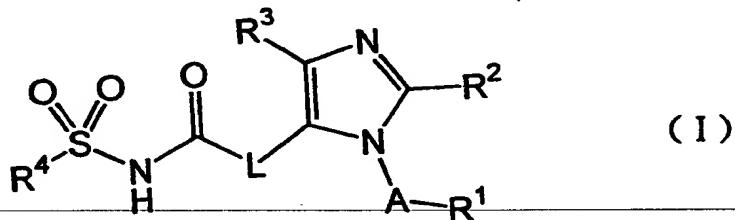
【書類名】 要約書

## 【要約】

【課題】 血糖降下活性作用に基づいて治癒可能な疾病、およびcGMP-PDE阻害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用、アレルギー抑制作用に基づいて治癒可能な疾患有用な化合物を提供すること。

【解決手段】 一般式(I)：

## 【化1】



(各記号は明細書中に定義の通り)

で示されるイミダゾール化合物、その塩、およびこれらを含む医薬組成物。

【選択図】 なし

出願人履歴情報

識別番号 [000005245]

1. 変更年月日 1990年 8月17日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

氏 名 藤沢薬品工業株式会社